

Synthesen von stereoselektiv deuterierten Carotinen

**als Modellsubstanzen zur Aufklärung der Stereochemie
des biologischen Cyclisierungsschrittes**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt
der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

HANS PETER MÄRKI
aus Schlieren (ZH) und Villigen (AG)

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Conrad Hans Eugster



Juris Druck + Verlag Zürich
1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Synthesen von stereoselektiv deuterierten Carotinen

**als Modellsubstanzen zur Aufklärung der Stereochemie
des biologischen Cyclisierungsschrittes**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt
der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

HANS PETER MÄRKI
aus Schlieren (ZH) und Villigen (AG)

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Conrad Hans Eugster



Juris Druck + Verlag Zürich
1980



ISBN 3 260 04826 0

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Meinem geschätzten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Conrad Hans Eugster

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstanden ist, danke ich herzlich für die gestellte Aufgabe, sein stetes Interesse und die wertvollen Anregungen.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG	13
II. BISHERIGE KENNTNISSE ZUR RINGSCHLUSSSTEREOCHEMIE	15
1. Allgemeines Cyclisationsschema	15
2. Analoge Ringschlüsse bei der Biogenese von Diterpenen	16
3. Die 8 stereochemisch verschiedenen Faltungen nach [7]	18
4. Zusammenstellung aller bekannten Carotinendgruppen, die eine Aussage über die Stereochemie der Faltung zulassen.	19
5. Experimente zur Cyclisationsstereochemie mit (2R)- $[2-^{14}\text{C}, 2-^3\text{H}_1]$ - und (2S)- $[2-^{14}\text{C}, 2-^3\text{H}_1]$ -Mevalonat.	25
III. EIGENE ARBEITEN	28
1. Ziel	28
2. Synthesekonzept	32
3. Abbau von Dehydroabietinsäure (8).	34
4. Carotinsynthesen ausgehend von einem C_{11} -Endstück.	36
5. Aufbau $\text{C}_{11} \rightarrow \text{C}_{14}$.	38
6. Isomerisierung der C_{14} -Aethylester <u>28</u> , <u>29</u> , <u>30</u> mit $\text{Rh}_2(\text{CO})_4\text{Cl}_2$.	39
7. Modifizierung der C_{14} -Endstücke <u>28</u> , <u>29</u> , <u>31</u> .	42
8. Synthese des acetylenischen C_{26} -Kohlenwasserstoffes <u>42</u> .	42
9. Synthese und Eigenschaften von (1'R, 6'S)-16', 16', 16'- d_3 - β, ϵ -Carotin (<u>45</u>).	43
10. Vergleich der CD.-Spektren von (1'R, 6'S)-16', 16', 16'- d_3 -11', 12'-Didehydro- β, ϵ -carotin (<u>44</u>), 11'-(Z)-(1'R, 6'S)-16', 16', 16'- d_3 - β, ϵ -Carotin (<u>11'-(Z)-45</u>), (1'R, 6'S)-16', 16', 16'- d_3 - β, ϵ -Carotin (<u>45</u>) und (6'R)- β, ϵ -Carotin.	47

11.	Zuordnung der NMR. -Signale der geminalen Methyl- Gruppen in β, ϵ -Carotin und synthetischen Vorstufen mit ϵ -Endgruppe.	49
12.	Synthese von (1R, 1'R)-16, 16, 16, 16', 16', 16' -d ₆ - β, β - Carotin.	49
13.	Eigenschaften von (1R, 1'R)-16, 16, 16, 16', 16', 16' -d ₆ - β, β -Carotin (57).	51
14.	Eigenschaften von (1R, 1'R, 6'ξ)-16, 16, 16, 16', 16', 16' - d ₆ - β, ϵ -Carotin (58).	65
15.	Versuche zur Synthese von Carotinendgruppen mit ste- reoselektiver Funktionalisierung an einer der beiden geminalen Methylgruppen.	68
15.1.	Barton-Reaktion an ϵ -Cyclogeranylnitrit (63) und 4, 5- Epoxy-4, 5-dihydro- ϵ -cyclogeranylnitrit (69).	68
15.2.	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion	71
IV.	VERDANKUNGEN	77
V.	EXPERIMENTELLER TEIL	78
1.	Allgemeines	78
2.	Undeutierte Modell- und Vergleichssubstanzen	80
3.	Abbau von (+)-Dehydroabietinsäure (8).	81
3.1.	(+)-Dehydroabietinsäuremethylester (10).	81
3.2.	18-Hydroxy-18, 18-d ₂ -dehydroabietan (11).	81
3.3.	18-Bromo-18, 18-d ₂ -dehydroabietan (12).	82
3.4.	(4R)-18, 18, 18-d ₃ -Dehydroabietan (13).	83
3.5.	Reduktion des Bromides 12 über die Grignard-Verbin- dung.	84
3.6.	(4R)-18, 18, 18-d ₃ -7-Keto-dehydroabietan (15).	85

- 3.7. 2-[(1'S, 2'S, 6'R)-2', 6'-Dimethyl-2'-(2''-hydroxy-4''-(2'''-propyl))-phenyl-6'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-essigsäure-methylester (17). 86
- 3.8. 2-[(1'S, 2'S, 6'R)-2'-Carboxy-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-essigsäure-methylester (18). 87
- 3.9. 2-[(1'S, 6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-essigsäure-methylester (19). 89
 2-[(6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-essigsäure-methylester (20).
 2-[(1'S, 2'R)-2'-Methyl-6'-methylen-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-essigsäure (21b), -methylester (21a).
4. Aufbau $C_{11} \rightarrow C_{14}$: 91
- 4.1. 2-[(1'S, 6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-aethan-1-ol (22). 91
 2-[(6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-aethan-1-ol (23).
 2-[(1'S, 2'R)-2'-Methyl-6'-methylen-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-aethan-1-ol (24).
- 4.2. 2-[(1'S, 6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-acetyldehyd (25). 92
- 4.3. 2-[(6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-acetyldehyd (26). 93
 2-[(1'S, 2'R)-2'-Methyl-6'-methylen-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-acetyldehyd (27).
- 4.4. 2-Methyl-4[(1'S, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-carbonsäure-äthylester (28). 94
 2-Methyl-4[(6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-carbonsäure-äthylester (29).
 2-Methyl-4[(1'S, 2'R)-2'-methyl-6'-methylen-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-2-(E)-buten-carbonsäure-äthylester (30).

5. Isomerisierung der C_{14} -Aethylester 28, 29, 30 mit $Rh_2(CO)_4Cl_2$. 95
 Isomerenmisch 29, 2-Methyl-4 [(1'ξ, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-carbonsäure-äthylester (31) (2:1).
6. Modifizierung der C_{14} -Endstücke 28, 29, 31. 96
- 6.1. 2-Methyl-4 [(1'S, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-ol (32). 96
 2-Methyl-4 [(6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-ol (33).
 2-Methyl-4 [(1'ξ, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-ol (34).
- 6.2. 2-Methyl-4 [(1'S, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al (35). 97
 2-Methyl-4 [(6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al (36).
 2-Methyl-4 [(1'ξ, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al (37).
- 6.3. 2-Methyl-4 [(6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al-diäthylacetal (38). 98
 2-Methyl-4 [(1'ξ, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al-diäthylacetal (39).
7. Synthese des acetylenischen Kohlenwasserstoffes 42 99
 11', 12'-Didehydro-β-apo-11'-carotin (42).
8. Synthese von (1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d₃-β, ε-Carotin (45). 100
- 8.1. (1'R, 6'S, 10'ξ)-16', 16', 16'-d₃-11', 12'-Didehydro-7', 10'-dihydro-10'-hydroxy-β, ε-carotin (43). 100
- 8.2. (1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d₃-11', 12'-Didehydro-β, ε-carotin (44). 101

8.3.	(1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d ₃ -β, ε -Carotin (45).	102
8.4.	11' -(Z)-(1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d ₃ -β, ε -Carotin (11' -(Z)-45).	104
9.	Synthese von (1R, 1'R)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -β, β - Carotin (57).	104
9.1.	(1R, 1'R)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -15, 15'-Didehydro- 7, 7' -12, 12' -tetrahydro-β, β -carotin-dion-12, 12' (48). (1R, 1'R, 6'ξ)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -15, 15'-Dide- hydro-7, 7', 12, 12' -tetrahydro-β, ε -carotin-dion- 12, 12' (49).	104
9.2.	(1R, 1'R, 12ξ, 12'ξ)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -15, 15' - Didehydro-7, 7', 12, 12' -tetrahydro-β, β -carotin-diol- 12, 12' (51). (1R, 1'R, 6'ξ, 12ξ, 12'ξ)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -15, 15' - Didehydro-7, 7', 12, 12' -tetrahydro-β, ε -carotin-diol- 12, 12' (52).	105
9.3.	(1R, 1'R)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -15, 15'-Didehydro- β, β -carotin (54). (1R, 1'R, 6'ξ)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -15, 15'-Dide- hydro-β, ε -carotin (55).	106
9.4.	(1R, 1'R)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -β, β -Carotin (57). (1R, 1'R, 6'ξ)-16, 16, 16, 16', 16', 16'-d ₆ -β, ε -Carotin (58).	107
10.	Barton-Reaktion an ε-Cyclogeranylnitrit (63) und 4, 5- Epoxy-4, 5-dihydro-ε-cyclogeranylnitrit (69).	109
10.1.	(±)-ε-Cyclogeranylnitrit (63).	109
10.2.	Photolyse von 63.	110
10.2.1.	Bestrahlung bei +10°.	110
10.2.2.	Bestrahlung bei -85 bis -95°.	110

10.3.	(±)-4,5-Epoxy-4,5-dihydro-ε-cyclogeraniol (<u>68</u>).	111
10.4.	(±)-4,5-Epoxy-4,5-dihydro-ε-cyclogeranylnitrit (<u>69</u>).	112
10.5.	Photolyse von <u>69</u> .	113
11.	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion	113
11.1.	3,7-Dimethyl-octatrien-1,3,6 (<u>75</u>) (Ocimen)	113
11.2.	4-Methyl-hexadien-3,5-ol-1 (<u>76</u>); <u>76a</u> (3-(E)): <u>76b</u> (3-(Z)) = 2 : 1.	114
11.3.	2-Methyl-acrylsäure-4'-methyl-hexadien-3',5'-yl-1'- ester (<u>71</u>); <u>71a</u> (3'-(E)): <u>71b</u> (3'-(Z)) = 2 : 1.	115
11.4.	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion an <u>71</u> .	116
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	118

I. EINLEITUNG

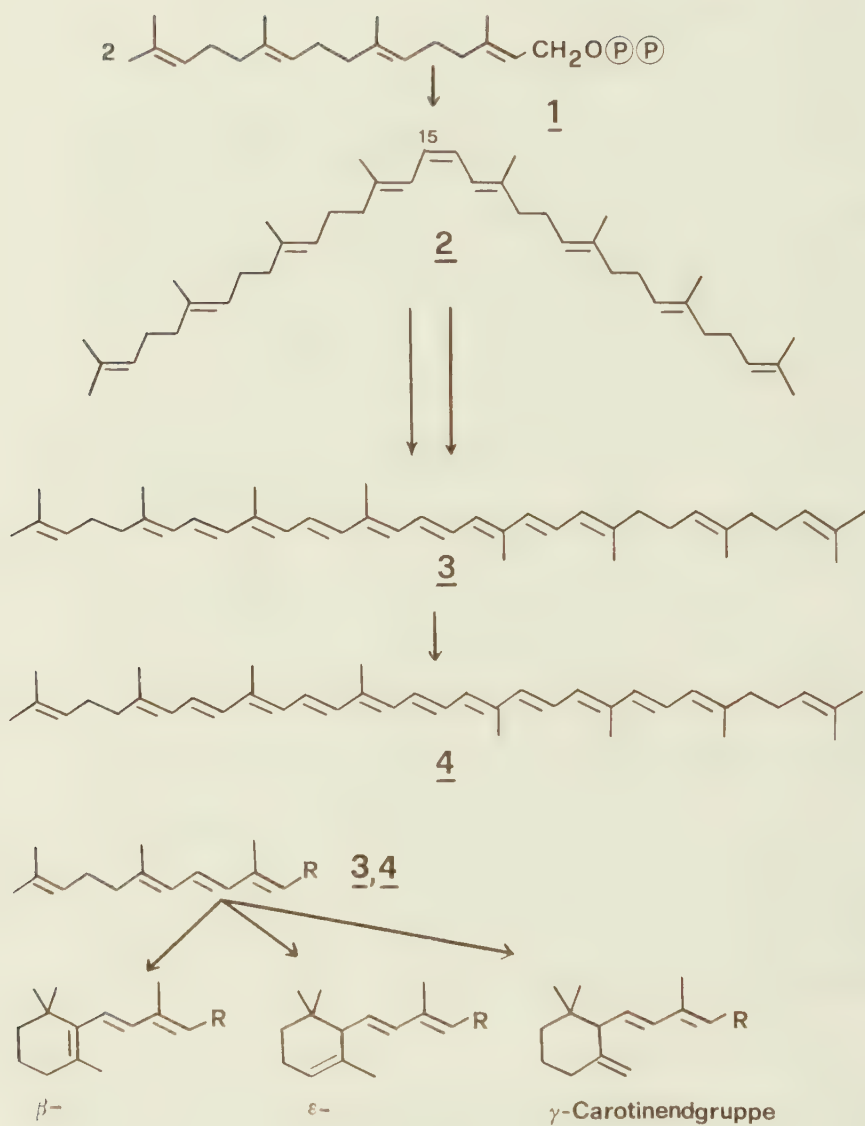
Die Zahl der strukturell aufgeklärten natürlichen Carotine¹⁾ und Carotinoide¹⁾ beläuft sich heute auf ca. 450 [1]. Verglichen mit der grossen Zahl bekannter Strukturen sind dagegen die Kenntnisse über Biogenese und Funktion von Carotinoiden noch relativ gering [2].

Carotinoide spielen eine entscheidende, jedoch noch nicht völlig geklärte Rolle bei der Photosynthese [3], können Vitamin A Aktivität zeigen [2], üben Farbstofffunktionen aus in Pflanzen- und Tierwelt und wirken z.B. als Filter für sichtbares Licht.

Ueber die frühen Stufen der Carotinoid-Biogenese ist bereits recht viel bekannt. Phytoen (2), das eine zentrale Doppelbindung enthält²⁾, wird durch Schwanz-Schwanz-Verknüpfung zweier Geranyl-geranyl-pyrophosphat-Moleküle (1) gebildet (Schema 1) [4]. Ueber Zwischenstufen, die alle isoliert worden sind, wird durch Dehydrierung von der Molekülmitte her Doppelbindung für Doppelbindung eingeführt, bis wir schliesslich zu Neurosporin (3) und Lycopin (4) gelangen. Der stereochemische Verlauf der Schwanz-Schwanz-Verknüpfung sowie jedes Dehydrierungsschrittes ist durch Tritiummarkierung eindeutig aufgeklärt [4, 5]. Der Ringschluss am Kettenende zur β -, ϵ - und γ -Carotinendgruppe läuft zumeist auf der Neurosporin- oder Lycopinstufe ab. Es existieren bereits einige Studien zur Stereochemie verschiedener Ringschlüsse [5, 6, 7]; die bis heute bekannten Daten reichen jedoch nicht aus, um die stereochemischen Wege der einzelnen Ringschlüsse exakt festzulegen [7].

1) Carotine sind Kohlenwasserstoffe; Carotinoide Derivate, die sich von Carotinen ableiten. Der Begriff Carotinoide wird heute in der Literatur jedoch zumeist umfassend für Carotine und Carotinoide gebraucht.

2) Phytoen (2) liegt in höheren Pflanzen vorwiegend als 15-(Z)-Isomeres vor, während gewisse Bakterien 15-(E)-Phytoen bilden [4].



Schema 1 Carotinbiogenese

Ueber den genauen Ablauf der Derivatisierung (Hydroxylierungen, Epoxydierungen, Dehydrierungen etc.), die an offenkettigen, einfach und doppelt ringgeschlossenen Carotinen eintreten kann, ist nur wenig bekannt, das nicht direkt aus der Struktur der gebildeten Produkte hergeleitet worden ist [6].

Während der Aufbau der C_{40} -Carotinkette ausschliesslich in Pflanzen geschieht, sind auch Tiere imstande, Carotinoide zu funktionalisieren und in Einzelfällen möglicherweise auch zu cyclisieren [8]. Deshalb können in den späteren Biogeneseschritten und teilweise bereits beim Cyclisierungsschritt nicht mehr die gleichen einheitlichen Mechanismen erwartet werden wie für die frühen Stadien der Carotinoidbiogenese.

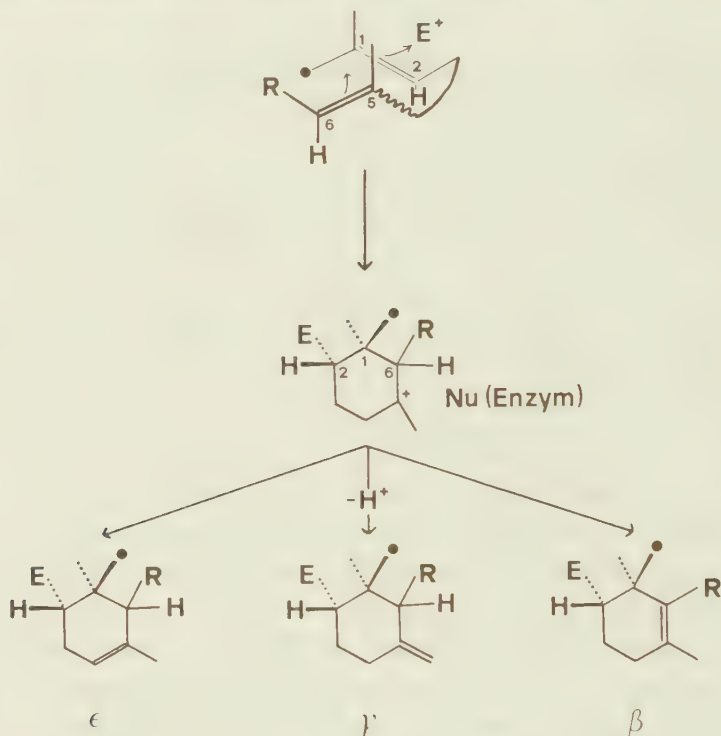
II. BISHERIGE KENNTNISSE ZUR RINGSCHLUSS-STEREOCHEMIE

1. Allgemeines Cyclisationsschema

Das generelle Cyclisationsschema (Schema 2) der Carotinfaltung ist kaum umstritten; es orientiert sich an weit besser untersuchten Cyclisationsmechanismen anderer Terpene. Danach wird der Ringschluss ausgelöst durch einen elektrophilen Angriff auf die endständige 1,2-Doppelbindung des offenkettigen Vorläufers. In einer damit konzertierten Reaktion wird nun die Bindung 6,1 ausgebildet, wobei ein Kation an C(5) entsteht. Ein konzertierter Reaktionsablauf bedeutet aber antiperiplanare Anlagerung des Elektrophiles und der neu gebildeten Bindung 6,1 an die 1,2-Doppelbindung des Vorläufers, was zur Folge hat, dass im cyclischen Carotinoid Elektrophil E und ehemals (E)-ständige Methylgruppe trans zueinander zu stehen kommen. Dieses Postulat ist bis heute nie widerlegt worden. In einem Fall konnte es explizit bewiesen werden [9, 10] (vgl. Tabelle 1).

Im Folgenden wird die Annahme, es liege ein konzertierter Reaktionsablauf vor, stets beibehalten. Dagegen darf man nicht, wie bis vor

kurzem immer stillschweigend vorausgesetzt, ausschliesslich von einer (E)-konfigurierten 5,6-Doppelbindung im Vorläufer ausgehen [7]. Untersuchungen über die Stereochemie der 5,6-Doppelbindung vor der Cyclisation sind bis heute nicht gemacht worden.



Schema 2 Allgemeines Cyclisierungsschema für Carotinendgruppen

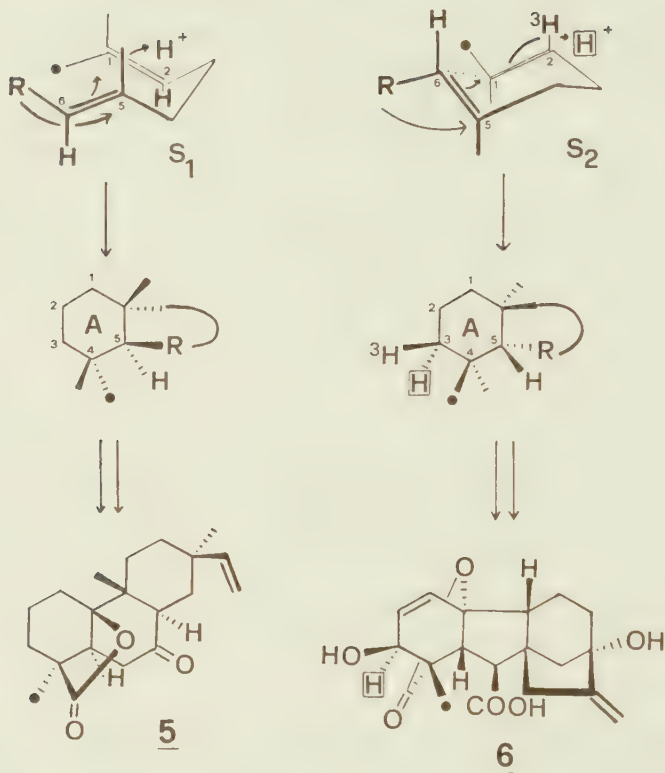
2. Analoge Ringschlüsse bei der Biogenese von Diterpenen

Während es bei den Carotininen bis heute noch keinen stereochemisch völlig eindeutig abgeklärten Ringschluss gibt, liegen über vergleichbare Ringschlüsse bei anderen Terpenen zum Teil sehr genaue Kenntnisse vor.

Bei Triterpenen und Steroiden, wo die ausgiebigsten Untersuchungen über die Ringschlussstereochemie gemacht worden sind, läuft der Ringschluss in den meisten Fällen über das Epoxid der endständigen Doppelbindung des offenkettigen Vorläufers ab. Dagegen lässt sich die Bildung des A-Ringes bei Diterpenen gut mit der Endgruppenfaltung bei Carotinen (Schema 2) vergleichen. Diterpene sind zudem das klassische Beispiel für das Auftreten von Enantiomeren (z.B. (+)- und (-)-Kauren [11]) und enantiomeren Faltungen in der Natur. Dies hat entscheidend zum Postulat der enantiomeren Sesselfaltungen bei den Carotininen beigetragen (vgl. Abschnitt III.1.).

Die Cyclisation des A-Ringes bei der Biogenese des Rosenonolactons (5) beispielsweise muss über den Sessel S_1 ablaufen (Schema 3); dies konnte mit Hilfe eines an der (E)-ständigen Methylgruppe am C(1) mit ^{14}C markierten Vorläufers gezeigt werden [12]. Aus der in Geranylgeranyl-pyrophosphat eindeutigen Stereochemie der 5,6-Doppelbindung (E), der α -Ständigkeit der markierten CH_3 -Gruppe im cyclischen Folgeprodukt und der absoluten Konfiguration am C(5) folgt eindeutig die Stereochemie der Faltung.

In analogen Experimenten wurde auch die Stereochemie des Ringschlusses zum A-Ring bei der Biogenese von Giberellinsäure (6) aufgeklärt [12]. Dabei wurde eine Faltung über den enantiomeren Sessel S_2 gefunden (Schema 3). Eine neuere Arbeit [13] konnte zusätzlich zeigen, dass im cyclischen Produkt effektiv eine trans-Beziehung zwischen der ehemals (E)-ständigen Methylgruppe des offenkettigen Vorläufers und dem Proton, dem Elektrophil der Cyclisierungsreaktion, besteht. Dieser Nachweis gelang durch Einbau von Tritium in Stellung 2 des offenkettigen Vorläufers.



Schema 3 A-Ring-Faltung bei Diterpenen

3. Die 8 stereochemisch verschiedenen Faltungen nach [7]

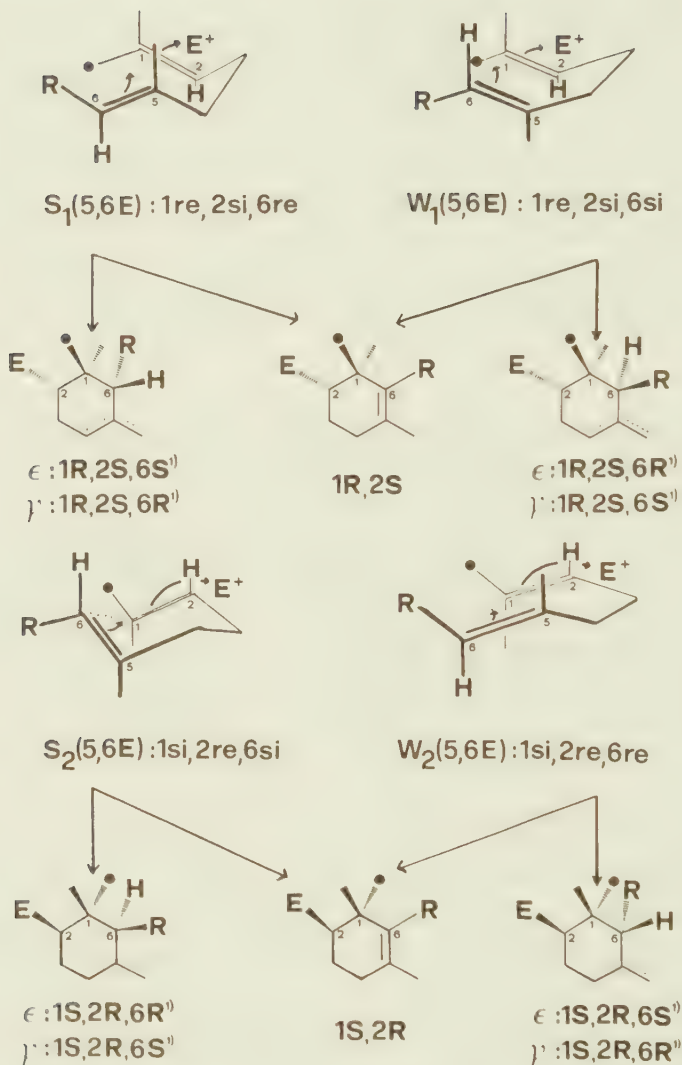
Ausgehend vom oben skizzierten allgemeinen Cyclisationsschema (Schema 2) ergeben sich 8 stereochemisch verschiedene Faltungen; je 4 für eine (E)-ständige 5,6-Doppelbindung (Schema 4) und je 4 für eine (Z)-ständige 5,6-Doppelbindung im offenkettigen Vorläufer (Schema 5). Diese 4 Faltungen gliedern sich je in einen Sessel S_1 , seinen enantiomeren S_2 , in eine Wanne W_1 und die dazu enantiomere Wanne W_2 .

Die 8 möglichen Faltungen lassen sich je um einen Faktor 2 einschränken, wenn die absolute Konfiguration an C(1) oder C(2), oder an C(6) des cyclischen Carotinoides bekannt ist. Ebenso eine Einschränkung um einen Faktor 2 ergibt sich aus der Kenntnis der Stereochemie der 5,6-Doppelbindung im offenkettigen Vorläufer. Da aus einem cyclischen Folgeprodukt keinerlei Aussagen über die Stereochemie der 5,6-Doppelbindung im Vorläufer gemacht werden können, kommt jede Anordnung mit definierter absoluter Konfiguration der Zentren C(1), C(2) und C(6) sowohl in Schema 4 als auch in Schema 5 je einmal vor.

4. Zusammenstellung aller bekannten Carotingruppen, die eine Aussage über die Stereochemie der Faltung zulassen (Tabelle 1)

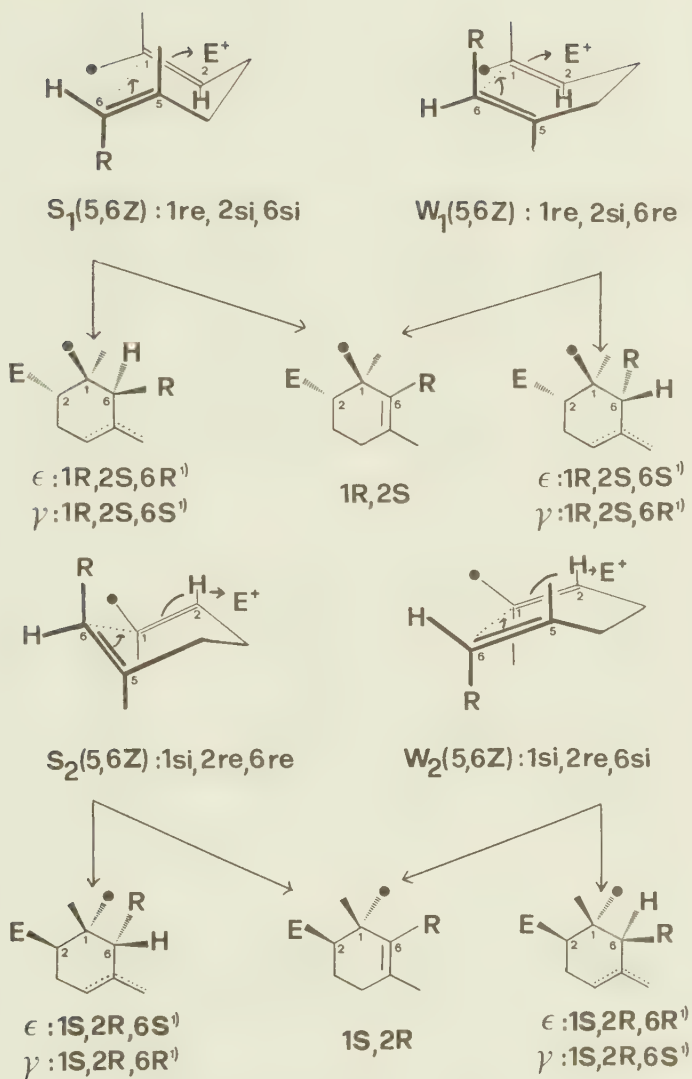
Bu'Lock zeigte 1970 erstmals, dass in β,β -Carotin aus Blakeslea trispora durch den Ringschluss die Identität der beiden endständigen Methylgruppen des Vorläufers nicht verloren gegangen ist [14,15]. Er zeigte, dass die pro-(R)-Methylgruppe in β,β -Carotin aus der (E)-ständigen, endständigen Methylgruppe des offenkettigen Vorläufers stammt; dabei setzte er voraus, dass diese Methylgruppe ihrerseits aus dem C(2) von Mevalonsäure gebildet wird.

Goodwin und Britton [9,10] gelang es nun in neuester Zeit, ein Zeaxanthin produzierendes Flavobakterium nach dem Aufbau der offenkettigen Carotinvorläufer (Cyclisation verhinderten sie durch Zugabe von Nicotin) auf D_2O zu adaptieren und anschliessend nach Auswaschen des Hemmers die Cyclisation in vivo in D_2O ablaufen zu lassen. Gleichzeitig hatten sie beim Carotinaufbau $2\text{-}^{13}C$ -markiertes Mevalonat verfüttert. Aus dem 1H -NMR.-Spektrum des isolierten Zeaxanthin erhielten sie so erstmals die Stereochemie des Elektrophiles (D) und aus dem ^{13}C -NMR.-Spektrum diejenige der ehemals (E)-ständigen Methylgruppe. Wie wir es für einen konzertierten Reaktionsablauf erwarten können, zeigten Elektrophil D und markierte Methylgruppe die voraus-



¹⁾ Zur Chiralitätsbestimmung gelten $-CH_3$ als $-CD_3$ und E als D.

Schema 4 Faltungen mit (E)-5,6-Doppelbindung im Vorläufer



¹⁾ Zur Chiralitätsbestimmung gelten $-CH_3$ als $-CD_3$ und E als D.

Schema 5 Faltungen mit (Z)-5,6-Doppelbindung im Vorläufer

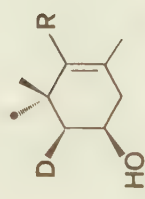


β, β' -Carotin [14,15]

S₁,

W₁

1re, 2si

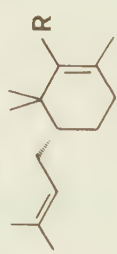


Zeaxanthin [9,10]

S₂,

W₂

1si, 2re

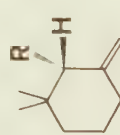


c.p. 450 [16]

S₁,

W₁

1re, 2si



β, β' -Carotin [18]

S₁(5,6E),

W₂(5,6E)

6re

S₂(5,6Z),

W₁(5,6Z)



Sarcinaxanthin [19]

S₁(5,6E),

W₁(5,6Z)

1re, 2si, 6re

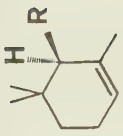
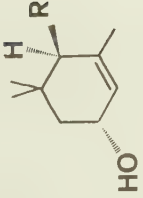
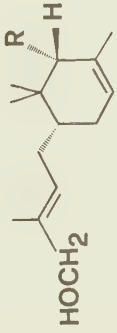
	β, ϵ-Carotin [20] ua.	$S_2(5,6E), W_1(5,6E)$	6si
	Lutein [21] ua.	$S_1(5,6Z), W_2(5,6Z)$	
	ϵ, ϵ-Carotin [4] (aus Truthahn-Embryos)	$S_1(5,6E), W_2(5,6E)$ $S_2(5,6Z), W_1(5,6Z)$	6re
	Tunaxanthin [23]	$S_1(5,6E), W_2(5,6E)$ $S_2(5,6Z), W_1(5,6Z)$	6re
	Decaprenoxanthin [24]	$S_1(5,6E), W_1(5,6Z)$	1re, 2si, 6re

Tabelle 1 Carotinendgruppen mit Aussagekraft über Faltungsstereochemie

gesagte trans-Beziehung; ebenso wie bei der Biogenese der Giberellinsäure (Abschnitt II.2.). Ueberraschenderweise jedoch ist das gefundene Resultat enantiomer zu demjenigen Bu'Lock's; man darf als sicher voraussetzen, dass Zeaxanthin ein Oxydationsprodukt des β,β -Carotins ist. Da diese beiden Experimente in einem Pilz (Bu'Lock) resp. einem Bakterium (Goodwin, Britton) durchgeführt worden sind, brauchen sie nicht notwendigerweise übereinzustimmen; die Frage, wie der β -Ringschluss bei höheren Pflanzen abläuft, ist jedoch völlig offen.

Man nimmt an, eine in Stellung 2 isoprenylierte Carotinendgruppe, wie sie in c.p.450 vorliegt [16], werde durch einen Ringschluss mit dem Dimethylallylkation als Elektrophil gebildet [17]; die absolute Konfiguration der C_5 -Seitenkette an C(2) von c.p.450 ist jedoch entgegengesetzt zur absoluten Konfiguration des Deuteriums im Zeaxanthin von Goodwin und Britton. Damit stehen für die Biogenese dieser Endgruppe die gleichen Bildungswege offen wie für β,β -Carotin in Blakeslea trispora.

Bis heute wurden in der Natur nur γ -Endgruppen gefunden, die an C(6) einheitlich konfiguriert sind. Im Falle des Sarcinaxanthin [19] besitzt man bis auf die Stereochemie der 5,6-Doppelbindung im Vorläufer alle nötige Information über die Faltung; somit bleiben nur noch zwei Bildungswege offen.

Die in Stellung 2 nicht isoprensubstituierte ϵ -Carotinendgruppe ist, sofern sie aus einer höheren Pflanze stammt, in Stellung 6 einheitlich R konfiguriert; so z.B. in β,ϵ -Carotin [20] und in Lutein [21]. Kürzlich hat jedoch Davies [8] ein ϵ,ϵ -Carotin in der Retina von Truthahnembryonen gefunden, dass 6S,6'S konfiguriert und demzufolge enantiomer zu (6R,6'R)- ϵ,ϵ -Carotin aus der Tomatenmutante Del/Del 65-3-54-5 [22,22a] ist. In diesem Fall liegt entweder ein Ringschluss in einem tierischen Organismus vor oder der Truthahn besitzt die Fähigkeit, β,β -Carotin zu stereoselektiv zu (6S,6'S)- ϵ,ϵ -Carotin zu

isomerisieren; Davies hat nämlich im Eigelb, aus dem sich der Embryo entwickelt hat, kein ϵ,ϵ -Carotin nachweisen können. Jedoch wäre das Auftreten einer Isomerisierungsreaktion völlig neu, da jegliche Interkonversion zwischen β - und ϵ -Carotinendgruppen für eine ganze Reihe pflanzlicher Organismen explizit ausgeschlossen worden ist [5].

6S konfiguriertes Tunaxanthin ist in Meeresfischen gefunden worden [23]. In diesem Fall könnte man sich eine Isomerisierungsreaktion eher vorstellen, da denkbar ist, dass eine Isomerisierung über die Enolform einer 3-Keto- β - oder ϵ -Carotinendgruppe ablaufen könnte; dabei würde das Chiralitätszentrum 6 verschwinden und müsste durch stereoselektive Protonierung von neuem gebildet werden. Für Decaprenoxanthin [17,24] gilt dasselbe, was schon über Sarcinaxanthin gesagt worden ist.

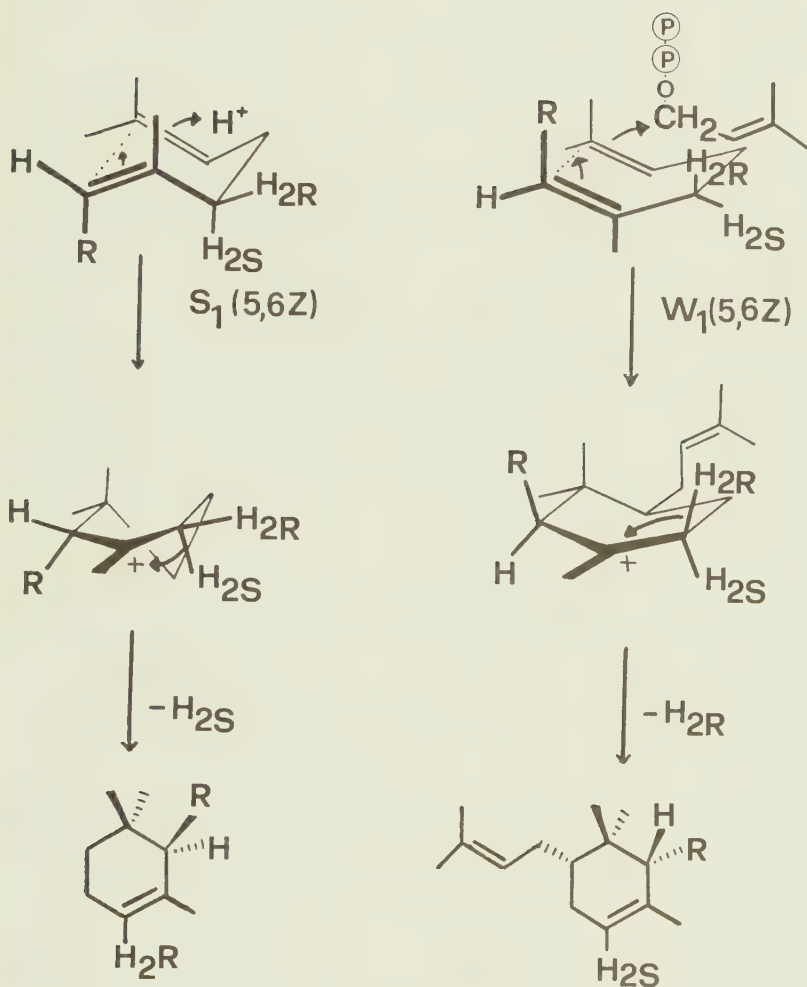
Informationen über das stereochemische Verhalten der Zentren 1 und 2 bei der Faltung konnten bis heute nur aus Markierungsexperimenten (bisher nur für die β -Endgruppe durchgeführt) sowie aus der Stereochemie der Seitenkette an C(2) in C_{50} -Carotinen erhalten werden. Da die Markierungsexperimente zur Aufklärung des β -Ringschlusses in einem Pilz und einem Bakterium ausgeführt wurden und enantiomere Resultate geliefert haben, fehlt ein analoges Experiment in einer höheren Pflanze. Ebenso fehlt ein Experiment, das aufzeigt, ob beim Ringschluss zur in Stellung 2 unsubstituierten ϵ -Endgruppe die Identität der geminalen Methylgruppen erhalten bleibt und wenn ja, welche der beiden Methylgruppen des ringgeschlossenen Carotins aus der (E)-ständigen, endständigen Methylgruppe des offenkettigen Vorläufers stammt.

5. Experimente zur Cyclisationsstereochemie mit (2R)-[2- ^{14}C , 2- 3H_1]- und (2S)-[2- ^{14}C , 2- 3H_1]-Mevalonat

Sowohl Vose et al. [25], als auch Fahey und Milborrow [17] haben (2R)- und (2S)-[2- ^{14}C , 2- 3H_1]-Mevalonsäure in cyclische Carotine ein-

gebaut. Vose et al. verwendeten die Tomatenmutante "Del" und isolierten (6R)- ϵ,ψ -Carotin. Fahey und Milborrow isolierten (2R, 2'R, 6R, 6'R)-Decaprenoxanthin aus Flavobacterium dehydrogans. Bei der Bildung der ϵ -Doppelbindung wird nun für ϵ,ψ -Carotin der Verlust von pro-(S)-H-C(2) (H_{2S}), für Decaprenoxanthin ein Verlust von pro-(R)-H-C(2) (H_{2R}) beobachtet. Geht man von der bisher unbewiesenen Annahme aus, im cyclischen Carbeniumion liege dieselbe Konformation vor, wie sie durch die Faltung vorgegeben ist, so kann man aus der Stereoelektronik der Protonenabstaktion, die ja nur etwas über die Konformation des cyclischen Carbeniumions während der H-Abstaktion aussagt, auch auf die Stereochemie der Faltung zurückschliessen (Schema 6). Vose et al. konnten ihren Befund allerdings nicht mit der (6R)-Konfiguration im ϵ -Ring in Einklang bringen. Erst, wenn man im offenkettigen Vorläufer auch eine (Z)-5,6-Doppelbindung in Betracht zieht [7], hebt sich dieser Widerspruch auf (Schema 6). Gleichzeitig bewirkt die (Z)-Konfiguration der 5,6-Doppelbindung, dass H-C(6) im cyclischen Carbeniumion equatorial steht und somit eine Elimination zur thermodynamisch stabileren β -Doppelbindung erschwert ist.

Das Resultat von Milborrow für Decaprenoxanthin lässt sich ebenfalls nur unter Zuhilfenahme einer (Z)-5,6-Doppelbindung im Vorläufer erklären. Die Faltung zu Decaprenoxanthin müsste demnach über die Wanne $W_1(5,6Z)$ ablaufen.



Schema 6 Ringschlusschema für den ϵ -Ring in (6R)- ϵ,ψ -Carotin und für (2R, 2'R, 6R, 6'R)-Decaprenoxanthin, vereinbar mit Experimenten mit (2R)-[2- ^{14}C , 2- 3H_1]- und (2S)-[2- ^{14}C , 2- 3H_1]-Mevalonat.

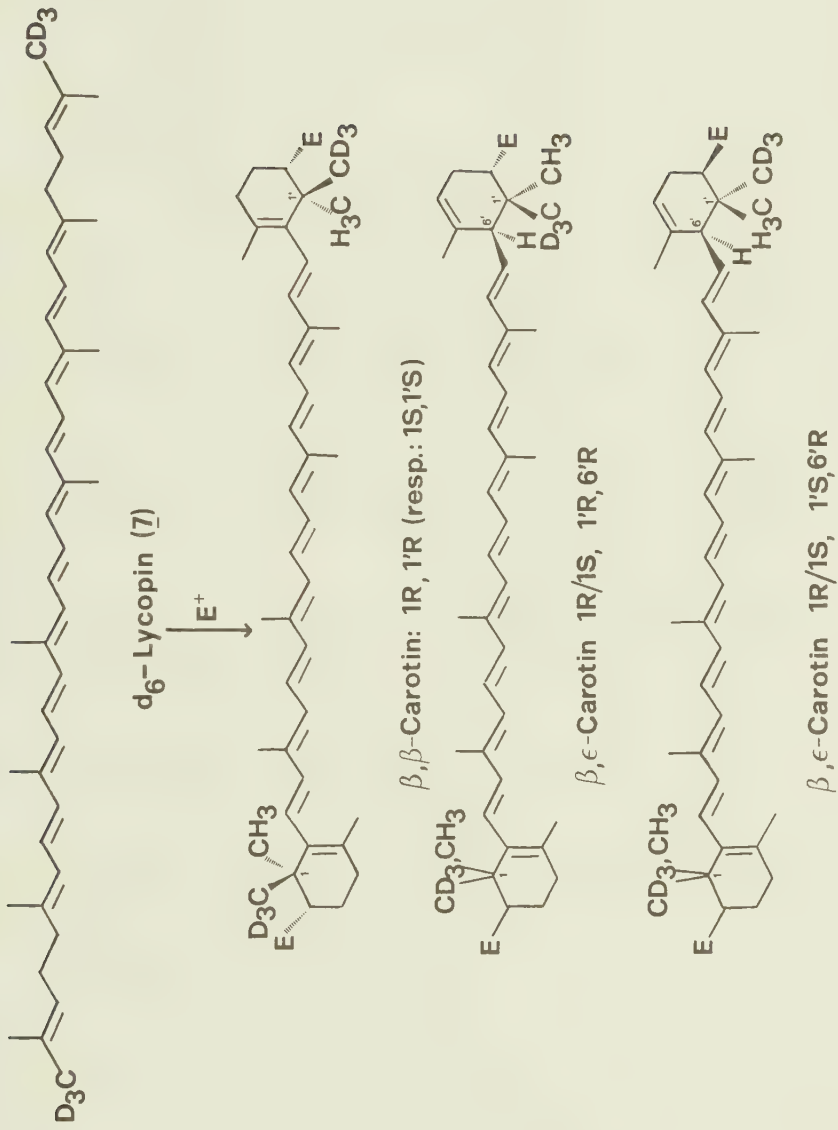
III. EIGENE ARBEITEN

1. Ziel

Das Ziel unserer Arbeiten besteht darin, durch enzymatische Cyclisation eines geeignet markierten Vorläufers neue Erkenntnisse über das Verhalten der Zentren 1 und 2 bei der Cyclisation zur β - und ϵ -Carotinendgruppe in höheren Pflanzen zu gewinnen. Dazu hat Hofer [7,26] stereoselektiv an den beiden (E)-ständigen endständigen Methylgruppen perdeuteriertes Lycopin (7) hergestellt. Dieses markierte Lycopin soll nun mit Enzympräparaten aus einer geeigneten höheren Pflanze zu β,β - und β,ϵ -Carotin cyclisiert werden (Schema 7). Enzymatische Cyclisationen von Lycopin zu β,β - und β,ϵ -Carotin sind schon mehrfach beschrieben worden [27-31].

Wir erwarten, dass das enzymatisch gebildete β,β -Carotin durch die Isotopensubstitution an den Zentren 1 und 1' Chiralität aufweisen wird; bereits Goodwin [9,10] und Bu'Lock [14,15] haben ja beobachtet, dass die geminalen Methylgruppen im Verlaufe des Ringschlusses ihre Identität nicht verlieren. Somit dürfte das β,β -Carotin 1R,1'R konfiguriert sein (Faltung analog Bu'Lock) oder 1S,1'S (Faltung analog Goodwin). Weniger wahrscheinlich ist die Bildung einer Meso-Form 1R,1'S, was unterschiedliche Faltungen an den beiden Enden des β,β -Carotines oder Randomisierung der Isotopenmarkierung bedeuten würde.

Die Annahme, die durch Ersatz einer CH_3 - durch eine CD_3 -Gruppe induzierte Chiralität in d_6 - β,β -Carotin liesse sich mit CD.-Spektren nachweisen, liess sich im Verlauf dieser Arbeit bestätigen. Allerdings erlaubt ein CD.-Spektrum keinerlei Rückschluss auf die absolute Konfiguration an den Zentren 1 und 1'. Daraus ergibt sich das eine Ziel der vorliegenden Arbeit: die Synthese eines chiralen je an einer der beiden geminalen Methylgruppen perdeuterierten β,β -Carotines, dessen absolute Konfiguration durch den Syntheseweg eindeutig



Schema 7 Erwartete Produkte bei enzymatischer Cyclisation von 7.

festgelegt ist.

Bei der enzymatischen Cyclisation sollte auch β,ϵ -Carotin gebildet werden. Auch dieses dürfte durch die Isotopensubstitution an C(1) Chiralität aufweisen, vermutlich dieselbe wie wir sie im β,β -Carotin vorfinden werden. In diesem Fall wird jedoch die Chiralität an C(1) nicht beobachtbar sein, da das CD.-Spektrum von β,ϵ -Carotin durch das Chiralitätszentrum 6' (R in höheren Pflanzen) dominiert sein wird. Dagegen wird sich die Stereochemie der CD_3 -Gruppe im ϵ -Ring leicht feststellen lassen; die geminalen Methylgruppen im ϵ -Ring des β,ϵ -Carotin sind diastereotop und zeigen getrennte 1H -NMR.-Signale. Allerdings konnten diese NMR.-Signale bis heute nicht zugeordnet werden. Daraus ergibt sich das zweite Ziel der vorliegenden Arbeit: die Synthese eines stereoselektiv an einer der beiden geminalen Methylgruppen im ϵ -Ring perdeuterierten β,ϵ -Carotines, mit dessen Hilfe die geminalen Methylgruppen im ϵ -Ring des undeuterierten β,ϵ -Carotines zugeordnet werden können.

Diese Modellsubstanzen, deren Synthesen und Eigenschaften im Folgenden beschrieben werden, werden eine rasche und eindeutige Analyse der enzymatisch gebildeten cyclischen Carotine erlauben.

Mit Hilfe der Daten der geplanten enzymatischen Ringschlüsse wird es vermutlich möglich sein, aus der Vielfalt der Möglichkeiten, die sich in Abschnitt II.4. für die Faltung der bekannten Carotinendgruppen ergeben haben, relativ einfache Gesetzmässigkeiten zu postulieren. Für den Fall, dass sowohl bei der Cyclisation zum β -Ring als auch bei derjenigen zum ϵ -Ring die Identität der geminalen Methylgruppen erhalten bleibt, könnten diese Gesetzmässigkeiten wie folgt aussehen:

A) falls die CD_3 -Gruppe des d_6 -Lycopins (7) in der pro-(R)-Methylgruppe an C(1') des ϵ -Ringes wiedergefunden wird:

Alle ϵ -Typen entstehen aus Faltungen mit (Z)-5,6-Doppelbindung im Vorläufer. Die etwas vagen Argumente aus dem

Einbau von (2S)-[2-¹⁴C, 2-³H₁] - und (2R)-[2-¹⁴C, 2-³H₁] - Mevalonat (Abschnitt II. 5.) sind gültig.

Alle β -Typen entstehen aus Faltungen mit (E)-5,6-Doppelbindung im Vorläufer; Sesseln wird gegenüber Wannen der Vorzug gegeben.

Somit ergäbe sich:

ϵ -Ring (6R)	: S ₁ (5, 6Z)
ϵ -Ring (6S)	: S ₂ (5, 6Z)
Decaprenoxanthin	: W ₁ (5, 6Z)
β, β -Carotin (Bu'Lock)	: S ₁ (5, 6E)
Zeaxanthin (Goodwin)	: S ₂ (5, 6E)

Dieses Postulat würde überzeugender, wenn das gleichzeitig gebildete β, β -Carotin mit demjenigen Bu'Lock's übereinstimmte (CD₃-Markierung in der pro-(R)-Methylgruppe an C(1) und C(1')). Es ergäbe sich dann, dass in höheren Pflanzen der β - und der ϵ -Ring über denselben Sessel gebildet werden und die Entscheidung, welches Isomere gebildet wird, einzig und allein in der Stereochemie der 5,6-Doppelbindung des Vorläufers begründet ist.

B) falls die CD₃-Gruppe des d₆-Lycopins (7) in der pro-(S)-Methylgruppe an C(1') des ϵ -Ringes wiedergefunden wird:

Ursprüngliche Theorie der enantiomeren Sesselfaltungen [22, 32], ohne Auftreten eines (Z)-5,6-Isomeren im Vorläufer. Es werden nur Sesselfaltungen berücksichtigt.

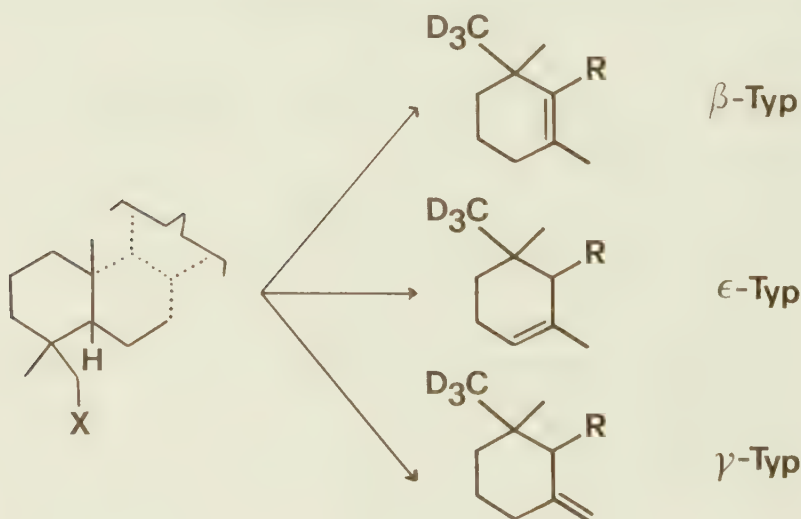
Somit ergäbe sich:

ϵ -Ring (6R)	: S ₂ (5, 6E)
ϵ -Ring (6S)	: S ₁ (5, 6E)
Decaprenoxanthin	: S ₁ (5, 6E)
β, β -Carotin (Bu'Lock)	: S ₁ (5, 6E)
Zeaxanthin (Goodwin)	: S ₂ (5, 6E)

Auch dieses Postulat würde überzeugender, wenn das gleichzeitig gebildete β,β -Carotin mit demjenigen Bu'Lock's übereinstimmte. Die Theorie der enantiomeren Sesselfaltungen für den β - und den ϵ -Ring ist ja überhaupt erst aufgrund des Bu'Lock'schen Experimentes entwickelt worden. In diesem Fall hätten die Experimente, die wir in Abschnitt II.5. beschrieben haben, nicht die Aussagekraft, die wir ihnen für den Fall A zugebilligt haben.

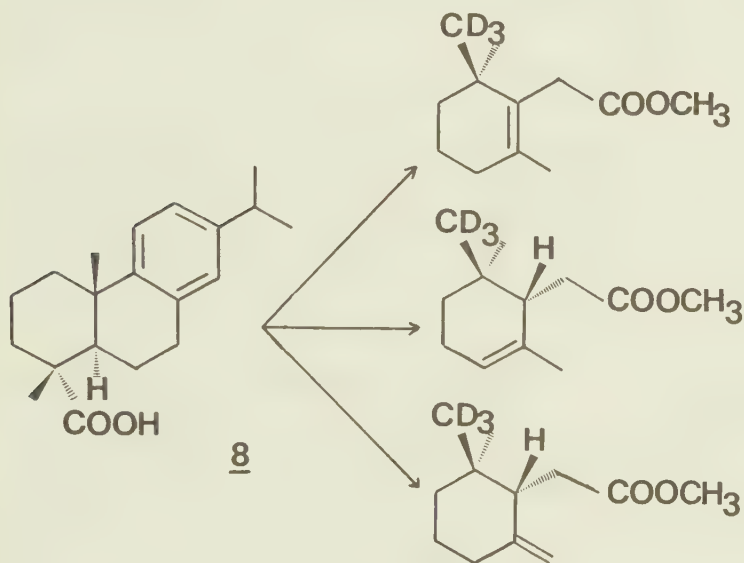
2. Synthesekonzept

Als Ausgangsmolekül für die Synthese einer optisch aktiven an einer der beiden geminalen Methylgruppen stereoselektiv perdeuterierten ϵ -, β -, oder γ -Carotinendgruppe benötigen wir ein cyclisches Terpenoid bekannter absoluter Konfiguration, bei welchem stereoselektiv eine der beiden geminalen Methylgruppen funktionalisiert ist (Schema 8).



Schema 8 Synthesekonzept für Carotinendgruppen mit stereoselektiv deuterierter geminaler Methylgruppe

Es gibt eine Reihe von Diterpenen, die die gestellten Anforderungen erfüllen. Unsere Wahl fiel auf die kommerziell zugängliche Dehydroabietinsäure (8). In meiner Diplomarbeit [33] konnte ich bereits durch den Abbau von Dehydroabietinsäure eine kleine Menge stereoselektiv deuterierter Homo- γ -, ϵ - und β -cyclogeraniumsäuremethylester erhalten (Schema 9).



Schema 9 Abbau von Dehydroabietinsäure (8)

Für die weitere Arbeit boten sich zwei Alternativen: Einerseits konnte der bereits ausgearbeitete Abbau von Dehydroabietinsäure mit so viel Ausgangsmaterial durchgeführt werden, dass die Menge der gewonnenen isomeren Homocyclogeraniumsäuremethylester ausreicht, um die gewünschten Carotine aufzubauen; dazu müssten allerdings einige Reaktionsschritte entscheidend verbessert werden.

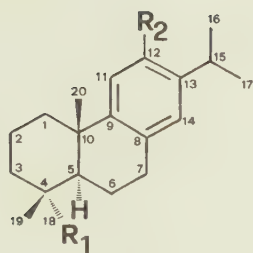
Die zweite Alternative bestand darin, cyclische Carotinendgruppen mit je einer stereoselektiv funktionalisierten geminalen Methylgruppe auf einem einfacheren Weg zu synthetisieren. Die stereoselektiv deute-

rierten Abbauprodukte aus [33] hätten dann eventuell als Vergleichssubstanzen zur Abklärung der Stereochemie solcher Verbindungen herbeigezogen werden können.

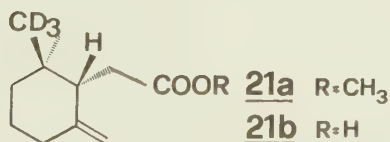
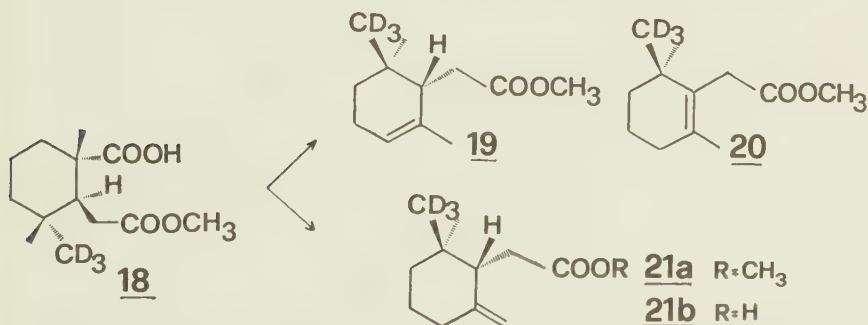
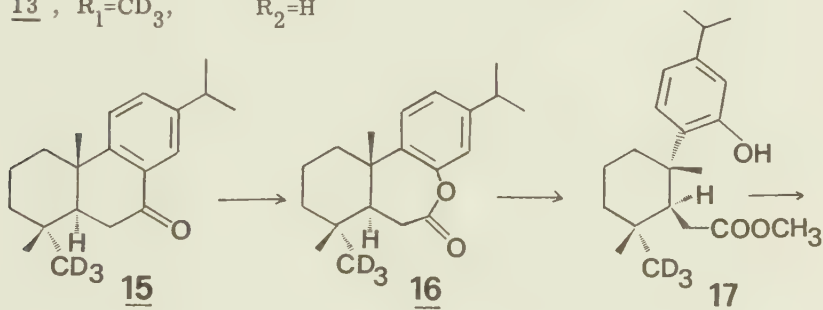
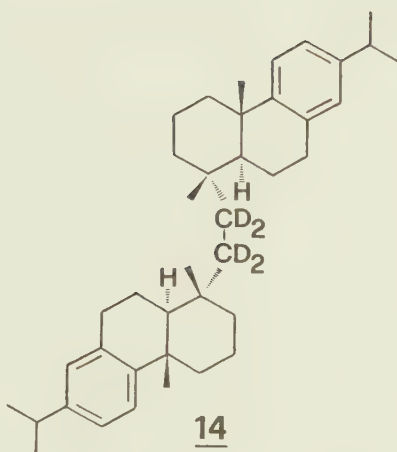
Nachdem einige Versuche, die gewünschten Endgruppen auf einfacheren Wegen zu synthetisieren, nicht erfolgreich verlaufen sind (vgl. Abschnitt III.15.), entschlossen wir uns für die erste Alternative.

3. Abbau von Dehydroabietinsäure (8) (Schema 10)

Die kommerziell zugängliche (+)-Dehydroabietinsäure (8) (ICN-Pharmaceuticals) war so unrein, dass sie vorerst unter erheblichen Verlusten über die 12-Sulfonsäure (9) gereinigt werden musste [34]. Nach Desulfonierung und Veresterung mit CH_2N_2 gingen wir schliesslich von 90 gr reinem Dehydroabietinsäuremethylester (10) aus. Durch Reduktion mit LiAlD_4 führten wir 10 in den primären Alkohol 11 über. Die Ueberführung des sterisch recht beachtlich gehinderten Alkoholes 11 in sein Bromid 12 gelang uns durch Modifizierung einer Methode von Bose und Lal [35] zur Bromierung in 3-Stellung hydroxylierter Steroide. Dazu musste 11 mit 3 Molen Triphenylphosphin und 4 Molen NBS in THF mehrere Stunden rückflusiert werden. So erhielten wir 12 in 70-95% Ausbeute. Führt man das Bromid 12 zur Reduktion zum d_3 -Kohlenwasserstoff 13 zuerst in seine Grignardverbindung über und arbeitet man anschliessend mit D_2O auf, so erhält man 13 nur in 45% Ausbeute neben 42,5% seines Wurtzkupplungsproduktes 14. Verwendet man dagegen $\text{Li}(\text{Et})_3\text{BD}$ [36] in siedendem THF, so kann 13 in 90% Ausbeute erhalten werden; überraschenderweise verläuft die Reaktion jedoch wesentlich langsamer als sie für Neopentylbromid beschrieben ist [36]. d_3 -Dehydroabietan (13) lässt sich mit Jones Reagens [37] in 95% Ausbeute zum 7-Keto-dehydroabietan 15 oxydieren, das mit Pertrifluoressigsäure in einer Baeyer-Villiger Oxydation zum Lacton 16 umgesetzt wurde [38]. 16 haben wir nicht gereinigt, sondern direkt durch Methanolyse in das Phenol 17 übergeführt; dabei betrug die Ausbeute von 15 zu 17 63%. 17 kann in Anlehnung an Ar-



- 8 , $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{H}$
9 , $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{SO}_3\text{H}$
10 , $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{H}$
11 , $R_1 = \text{CD}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{H}$
12 , $R_1 = \text{CD}_2\text{Br}$, $R_2 = \text{H}$
13 , $R_1 = \text{CD}_3$, $R_2 = \text{H}$



Schema 10 Abbau von Dehydroabietinsäure (8)

beiten von Hardegger et al. [39] durch energische Ozonolyse in Ameisensäure/Methanol (8:2) in maximal 36,5% Ausbeute zur Carbonsäure 18 abgebaut werden. Mit KMnO_4 -Oxydation in gepuffertem Milieu konnten wir die Reaktionsausbeute auf 46% steigern; allerdings konnten wir diese Ausbeute nur erzielen, wenn die Ansatzgrösse 1 mMol nicht wesentlich überstieg. Unterwirft man die Carbonsäure 18 einer oxydativen Decarboxylierung mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, so erhält man ein Gemisch der isomeren Homo- ϵ -, γ - und β -cyclogeraniumsäuremethylester 19, 21a und 20 in einem Verhältnis von 1:1,4 bis 1,6:0,3 bis 0,4 (GC.). Ausbeute und Isomerenverhältnis liessen sich durch Variation der Reaktionsbedingungen (thermisch, photochemisch) [40] kaum beeinflussen. Durch Chromatographie an Kieselgelfertigsäulen (Merck) liess sich das Reaktionsgemisch in reines ϵ -Isomeres 19 (16% Ausbeute, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -76,6^\circ (\text{CHCl}_3)^1$), eine Mischfraktion und ein Gemisch der β - und γ -Isomeren 20 und 21a (Isomerenverhältnis 12:88 (GC.)); Ausbeute 18%) auftrennen. Das Isomerengemisch 20/21a seinerseits konnte an mit AgNO_3 imprägnierten Kieselgelplatten aufgetrennt werden. Allerdings wurde nur eine geringe Menge dieses Gemisches so aufgetrennt, da die Verluste zu gross waren und das γ -Isomere auf einer späteren Stufe sowieso in die thermodynamisch stabileren β - und ϵ -Isomeren isomerisiert werden musste (vgl. Abschnitt III. 6.).

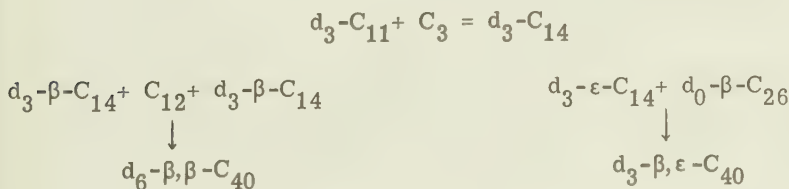
4. Carotinsynthesen ausgehend von einem C_{11} -Endstück

Will man aus einem C_{11} -Endstück, das wie in unserem Fall die Homocyclogeraniumsäuremethylester eine Methylengruppe direkt am Cyclohexenring besitzt, ein Carotin aufbauen, so muss man auf eher unkonventionelle Carotinsynthesen zurückgreifen, sofern man nicht den Weg über die entsprechenden Ionone einschlagen will, wie er vor kurzem von Mayer beschrieben worden ist [41]. Wie man auch immer

¹⁾ [42] beschreibt für (+)-Homo- ϵ -cyclogeraniumsäuremethylester $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +69^\circ (\text{CHCl}_3)$

vorgeht, ist man gezwungen, auf irgend einer Stufe durch eine Wasserabspaltung oder eine analoge Reaktion die Methylengruppe direkt am Ring in eine Methingruppe umzuwandeln.

Ausgehend von einem C_{14} -Endstück, das aus unseren Homocyclo-geraniumsäuremethylestern leicht zugänglich ist, existieren bereits zwei Carotinsynthesen, die obigen Anforderungen genügen [43,44]; im ersten Fall wird das C_{14} -Endstück als Aldehyd mit einem symmetrischen C_{12} -Kohlenwasserstoff kondensiert, der zwei endständige Acetylenfunktionen trägt; im zweiten Fall wird, ebenfalls in einer symmetrischen Synthese, das C_{14} -Endstück als Acetal mit einem C_{12} -Dienoläther kondensiert. Da uns die Durchführung einer symmetrischen Diacetylenkondensation mit nur geringen Substanzmengen problematisch erschien (wir befürchteten Dosierungsprobleme beim Einsatz der benötigten starken Basen wie BuLi oder EtMgBr), gaben wir der Kondensation mit dem Dienoläther den Vorzug. Allerdings benötigten wir nur für die Synthese des d_6 - β,β -Carotines eine symmetrische Carotinsynthese. Im Falle der Synthese des stereoselektiv deuterierten β, ϵ -Carotines kommt es dagegen nur auf die Deuterierung im ϵ -Ring an. Wir wählten deshalb für die Synthese des markierten β, ϵ -Carotines eine asymmetrische Kondensation mit einem C_{26} -acetylenischen Kohlenwasserstoff, der bisher noch nicht beschrieben worden ist. In diesem Fall ergaben sich keine Dosierungsprobleme für BuLi, da für die asymmetrische Variante ohne weiteres ein Ueberschuss an Acetylenkomponente eingesetzt werden konnte. Somit ergibt sich für die beiden Carotinsynthesen das in Schema 11 skizzierte Syntheschema.



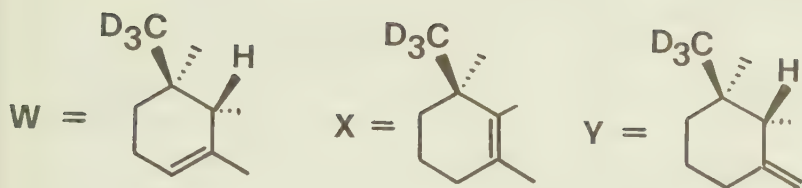
Schema 11 Carotinaufbau aus einem C_{11} -Endstück

Zur Synthese des d_3 - β , ϵ -Carotines war genügend reines ϵ -Isomeres 19 vorhanden. Der Anteil an β -Isomerem 20 im Isomerengemisch 20, 21a war jedoch so gering, dass er auch bei verlustfreier Abtrennung vom γ -Isomeren 21a nicht für eine symmetrische β , β -Carotinsynthese ausgereicht hätte. Für eine erfolgreiche Synthese des d_6 - β , β -Carotines war es deshalb unabdingbar, auf einer geeigneten Stufe das thermodynamisch sicher weniger stabile γ -Isomere in die stabileren β - und ϵ -Isomeren überzuführen (vgl. Abschnitt III. 6.).

5. Aufbau $C_{11} \rightarrow C_{14}$ (Schema 12)

Die verschiedenen Homocyclogeraniumsäuremethylesterfraktionen mussten zunächst in die korrespondierenden Aldehyde übergeführt werden, die anschliessend mit dem stabilen Ylid α -Carbäthoxy-äthyliden-triphenyl-phosphoran [45] in einer Wittig-Reaktion [46] in die entsprechenden C_{14} -Gerüste umgewandelt werden sollen. Dazu wurden sie zunächst mit $LiAlH_4$ in nahezu quantitativer Ausbeute zu den korrespondierenden C_{11} -Alkoholen reduziert. Um die anschliessende Transformation der Alkohol- in die Aldehydfunktion möglichst verlustfrei durchzuführen, wurde der ϵ - C_{11} -Alkohol 22 nach der Pfitzner-Moffat Variante, die polymer gebundenes Carbodiimid verwendet [47, 48], in 86% Ausbeute oxydiert. Zur Oxydation des Isomerengemisches 23, 24 (12:88) und einer Mischfraktion 22, 23, 24 wurde Pyridiniumdichromat [49] in CH_2Cl_2 verwendet; so liess sich die Oxydation mit annähernd 90% Ausbeute und viel weniger Aufwand durchführen. Die anschliessende Umsetzung aller C_{11} -Aldehyde mit dem oben erwähnten stabilen Ylid in siedendem Benzol verlief einheitlich mit Ausbeuten um 82% und führte zu 28 und je einem Isomerengemisch 29, 30 (12:88) und 28, 29, 30.

In Uebereinstimmung mit [46, 50] haben wir bei allen 3 Isomeren C_{14} -Aethylestern jeweils nur das Stereoisomere mit (E)-ständiger Doppelbindung beobachtet.



22 $R_1 = W; R_2 = CH_2OH$

23 $R_1 = X; R_2 = CH_2OH$

24 $R_1 = Y; R_2 = CH_2OH$

25 $R_1 = W; R_2 = CHO$

26 $R_1 = X; R_2 = CHO$

27 $R_1 = Y; R_2 = CHO$

28 $R_1 = W; R_2 = COOC_2H_5$

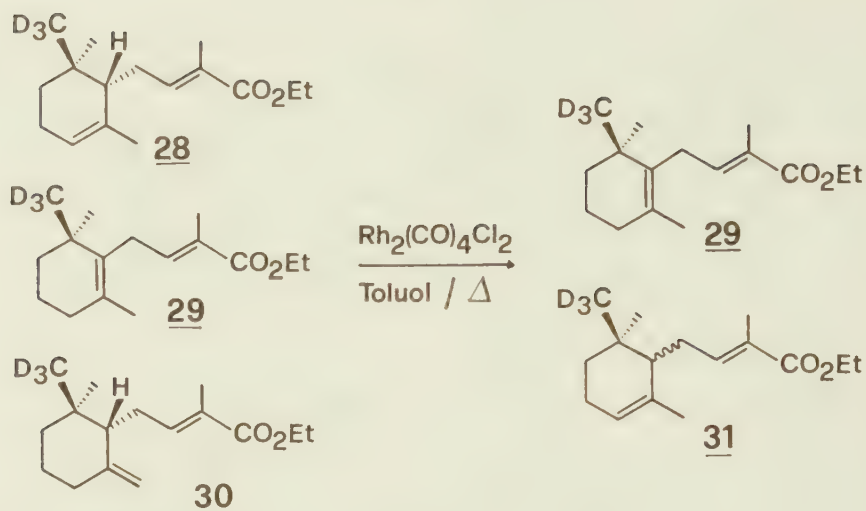
29 $R_1 = X; R_2 = COOC_2H_5$

30 $R_1 = Y; R_2 = COOC_2H_5$

Schema 12 Aufbau $C_{11} \rightarrow C_{14}$

6. Isomerisierung der C_{14} -Aethylester 28, 29, 30 mit $Rh_2(CO)_4Cl_2$ - (Schema 13)

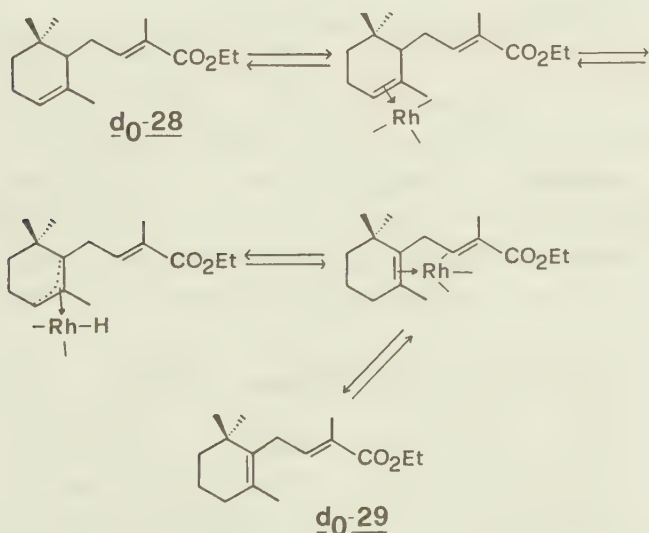
Zur Isomerisierung des γ -Isomeren 30 und des ϵ -Isomeren 28 ins thermodynamisch stabilere β -Isomere 29 durften keine starken Säuren verwendet werden, da befürchtet werden musste, dass dabei eine Ringöffnung eintreten könnte. Bei erneutem Ringschluss hätte das eine Randomisierung der Isotopenmarkierung in den geminalen Methylgruppen bedeutet. Es ist jedoch bekannt, dass verschiedene Uebergangsmetallionen der Gruppe VIII die Isomerisierung von Olefinen katalysieren können [51]; dabei ist $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ als besonders wirksamer Katalysator bekannt [51-54]. Es zeigte sich jedoch, dass in



Schema 13 Isomerisierung der C₁₄-Aethylester 28, 29, 30

unserem Fall RhCl₃·xH₂O undeutertes, racemisches 28 zwar zu isomerisieren vermag (in Aethanol bei 100° (Bombenrohr), analog [52]); allerdings war die Reaktion so langsam, dass wir nie das (später bestimmte) thermodynamische Gleichgewicht erreichen konnten, da sich der Katalysator während der langen Reaktionszeit zersetzte. Etwas bessere Resultate erzielten wir mit Bis-(acetonitril)-palladium-(II)-chlorid (hergestellt analog der Vorschrift für Bis-(benzonitril)-palladium-(II)-chlorid [55]). In diesem Fall konnten wir ebenfalls ausgehend von undeutertem racemischem 28 annähernd das thermodynamische Gemisch erreichen (100 Std. Reaktionszeit bei 120° in Toluol im Bombenrohr). Auch hier trat jedoch beachtliche Zersetzung des Katalysators ein. Die besten Resultate erzielten wir schliesslich mit Rh₂(CO)₄Cl₂, einem Katalysator, der noch nie für einfache Isomerisierungen an Olefinen beschrieben worden ist. Er hat jedoch als Katalysator für Umlagerungen und als Lewis-Säure schon einige Male Anwendung gefunden [56-58].

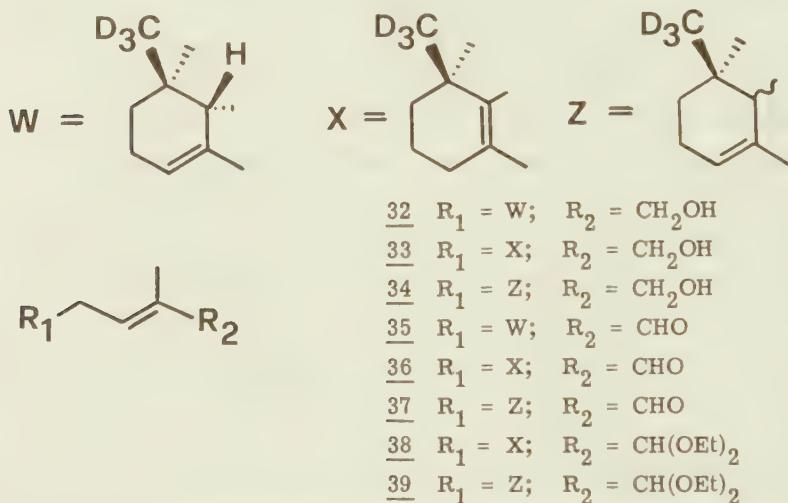
Im Bombenrohr bei 116° in Toluol liessen sich alle drei undeuterierten und racemischen Analoga zu 28, 29 und 30 einzeln in 96 Std. Reaktionszeit mit über 90% Ausbeute zu je demselben Isomerengemisch bestehend aus 2/3 undeuteriertem 29 und 1/3 undeuteriertem 28 isomerisieren, wobei sich der Katalysator nur wenig zersetzte. Somit war gezeigt, insbesondere durch die Umsetzung des reinen β -Isomeren, dass wir uns effektiv im thermodynamischen Gleichgewicht befinden. Da die Isomerisierung des γ -Isomeren über das ϵ -Isomere abläuft, stellt das thermodynamische Gleichgewicht gleichzeitig den grösstmöglichen Anteil an β -Isomerem dar. Ausgehend vom ϵ -Isomeren 28 und einem Isomerengemisch, das 28, 29 und 30 enthielt, erhielten wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein Isomerengemisch mit 2/3 β -Isomerem 29 und 1/3 ϵ -Isomerem 31, was obigem thermodynamischen Gemisch entspricht (Schema 13). Dabei ist klar, dass in 31 das Zentrum 1' racemisiert ist, was aus dem Protonenspektrum ersichtlich ist. Mechanistisch dürfte die Isomerisierung über einen π -Allyl-Rh-Komplex ablaufen, in welchem das H-Atom, dessen 1,3-Verschiebung katalysiert wird, intermediär ans Rh gebunden ist [59] (Schema 14).



Schema 14 Reaktionsmechanismus für die Doppelbindungsisomerisierung mit Rh(I).

7. Modifizierung der C₁₄-Endstücke 28, 29, 31

Für die geplanten Carotinsynthesen mussten die Esterfunktionen der C₁₄-Endstücke 28, 29 und 31 vorerst in die jeweils gewünschte funktionelle Gruppe überführt werden (Schema 15).



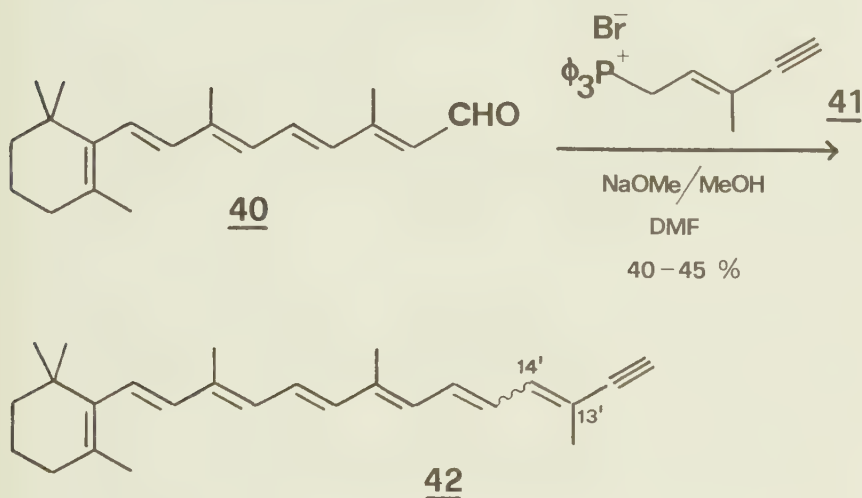
Schema 15 Modifizierung der C₁₄-Endstücke 28, 29, 31

Ausgehend von reinem ϵ -Isomerem 28 wurde durch Reduktion mit LiAlH₄ und anschließende Oxydation mit 'basischem' MnO₂ [60] in je annähernd quantitativen Ausbeuten der Aldehyd 35 erhalten. Das Isomerengemisch 29, 31 (2:1) wurde analog in ein Gemisch der Aldehyde 36, 37 (2:1) umgewandelt; diese wurden anschließend mit Triäthylorthoformiat und p-Toluolsulfonsäure [61] zu 38, 39 (2:1) acetalisiert.

8. Synthese des acetylenischen C₂₆-Kohlenwasserstoffes 42

Die Wittig-Reaktion zwischen Vitamin A Aldehyd (40) und 3-Methylpenten-2-in-4-yl-triphenyl-phosphoniumbromid (41) [43] liefert den acetylenischen Kohlenwasserstoff 42 in 46% Ausbeute (Schema 16). Er

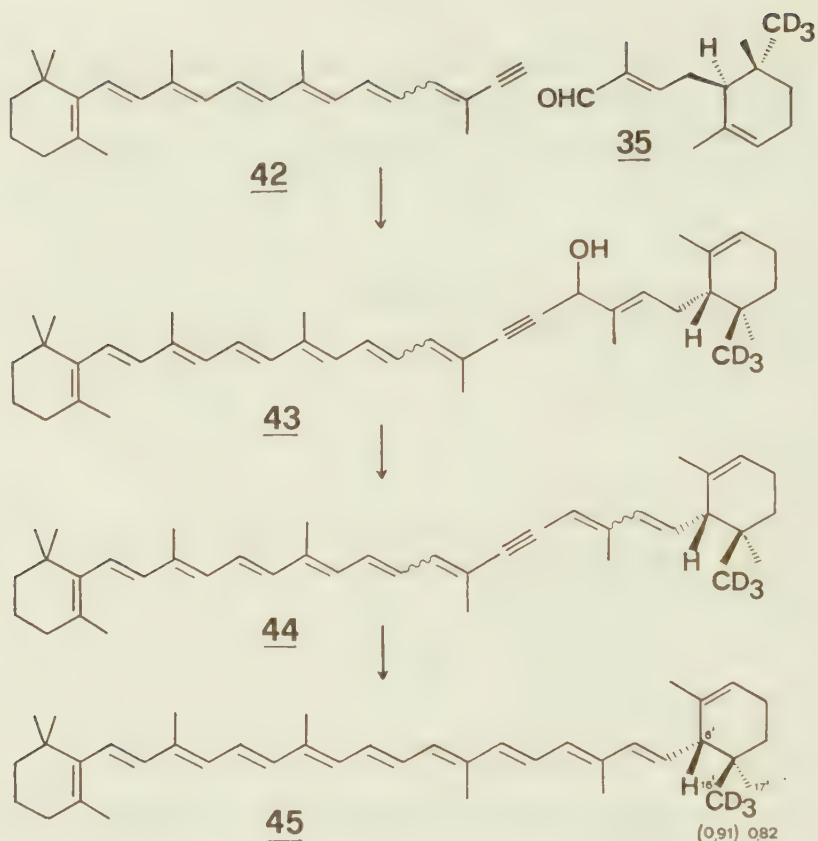
liess sich nicht kristallisieren. Das ^1H -NMR.-Spektrum zeigte eine Verdoppelung des acetylenischen H-Atomes, was darauf hindeutet, dass ein (Z,E)-Isomerengemisch an der Doppelbindung 13',14' vorliegt.



Schema 16 Synthese des C_{26} -acetylenischen Kohlenwasserstoffes 42

9. Synthese und Eigenschaften von (1'R,6'S)-16',16',16'-d₃-β,ε-Carotin 45 (Schema 17)

Um die Kondensation des Lithiumacetylides des acetylenischen Kohlenwasserstoffes 42 mit dem $\epsilon\text{-C}_{14}$ -Aldehyden 35 mit minimalem Verlust an deuteriertem Material durchzuführen, wurde ein Aequivalent von 42 mit 0,95 Aequivalenten BuLi versetzt und anschliessend mit nur 0,5 Aequivalenten d_3 -Aldehyd 35 umgesetzt. Bei der Aufarbeitung liess sich der überschüssige Kohlenwasserstoff 42 durch Chromatographie an Alox sehr einfach vom C_{40} -Alkohol 43 abtrennen. Damit war es möglich, eine Ausbeute von 84% bezüglich unseres kostbaren $\epsilon\text{-C}_{14}$ -Aldehyden 35 zu erzielen.



Schema 17 Synthese von (1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d₃-β,ε-Carotin (45)

Bei der Ueberführung des C₄₀-Alkoholes 43 in d₃-β,ε-Carotin 45 orientierten wir uns an der β,β-Carotinsynthese, die ein symmetrisches C₁₂-Bisacetylen als Mittelstück verwendet [43]; dabei mussten wir allerdings die H₂O-Abspaltung nach Rückisolierung von nicht umgesetztem 43 noch ein zweites Mal durchführen. In unserem Fall wird ja an der C(7') CH₂-Gruppe ein einfach allylisches und nicht, wie im Falle der β,β-Carotinsynthese, ein doppelt allylisches H-Atom abstrahiert. So liess sich die Reaktionsausbeute auf 78% steigern. Dabei fiel 44 zunächst als Oel an, das sich dann aus Aethanol kristallisieren liess. Die Verbindung 44 wurde nun einer Lindlar-Hydrierung

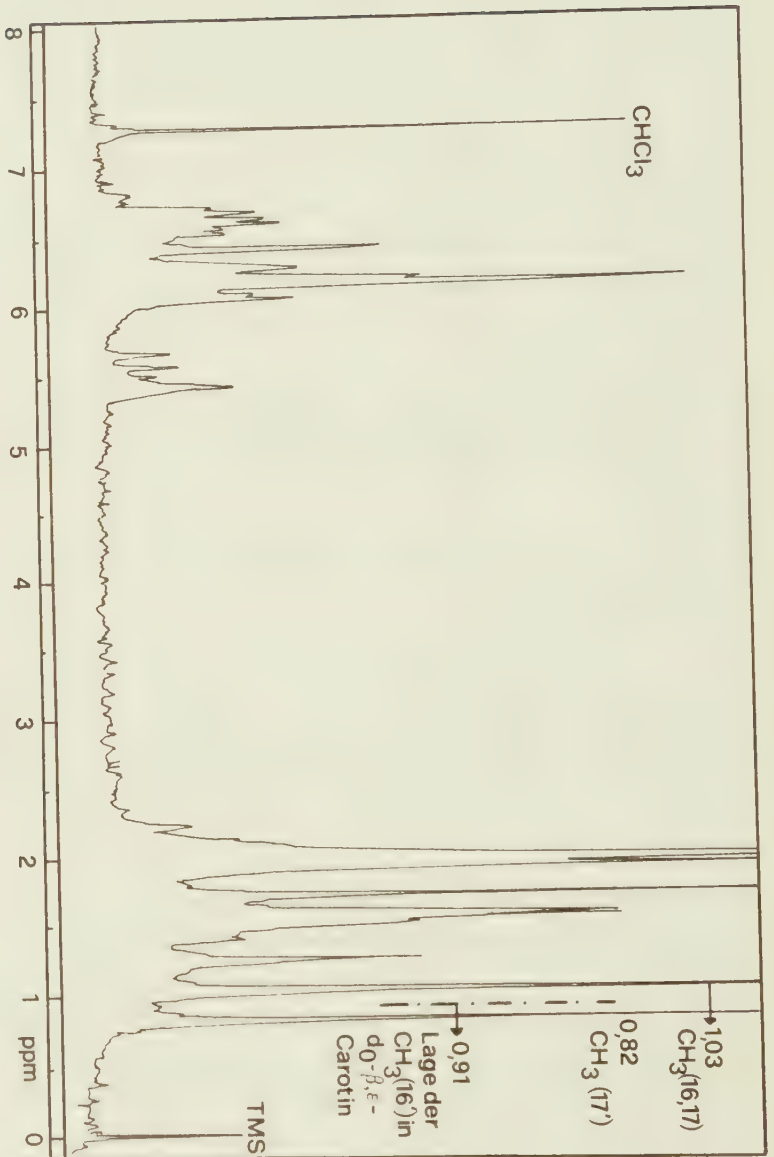
unterworfen, das erhaltene Carotin anschliessend isomerisiert und kristallisiert. So erhielten wir all-(E)-d₃-β,ε-Carotin (45) in 37% Ausbeute. Sein Protonenspektrum (Figur 1) stimmte bis auf die eine durch die CD₃-Substitution ausgelöschte geminale Methylgruppe im ε-Ring exakt mit demjenigen von d₀-β,ε-Carotin überein. Diejenige der geminalen Methylgruppen im ε-Ring, die im undeuterten β,ε-Carotin bei 0,82 ppm erscheint, konnten wir auch in 45 wiederfinden, dagegen war die tieferfeldige durch die Isotopensubstitution ausgelöscht. Damit ist erstmals eine eindeutige Zuordnung der geminalen Methylgruppen im ε-Ring von β,ε-Carotin gemacht worden:

DIE ZUR SEITENKETTE CIS STEHENDE METHYLGRUPPE
ABSORBIERT IM ¹H-NMR. -SPEKTRUM BEI HOEHEREM FELD,
DIE TRANS STAENDIGE BEI TIEFEREM FELD.

Im ²H-NMR. -Spektrum (Figur 9, Seite 67) dagegen beobachteten wir nur die mit Deuterium substituierte Methylgruppe bei 0,90 ppm (vgl. Abschnitt III.14).

Auch im ¹³C-NMR. -Spektrum liessen sich die geminalen Methylgruppen zuordnen; allerdings liegen sie nur 0,5 ppm auseinander [62]. Im ¹³C-NMR. -Spektrum ist es nun genau umgekehrt; die trans ständige Methylgruppe absorbiert bei höherem, die cis ständige bei tieferem Feld.

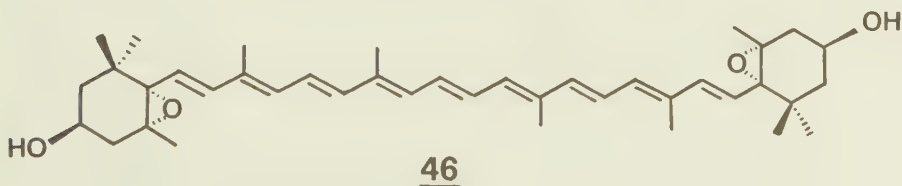
Das UV./VIS. -Spektrum von 45 stimmt mit demjenigen von β,ε-Carotin überein. Auch sein CD. -Spektrum (Figur 2) weicht nicht signifikant vom Spiegelbild des Spektrums von natürlichem (6'R)-β,ε-Carotin [22] ab. Das MS. -Spektrum zeigt den erwarteten, um drei Masseneinheiten erhöhten Molekularpeak. Alle in [63] beschriebenen Fragmente zeigen die erwartete Isotopenverschiebung.



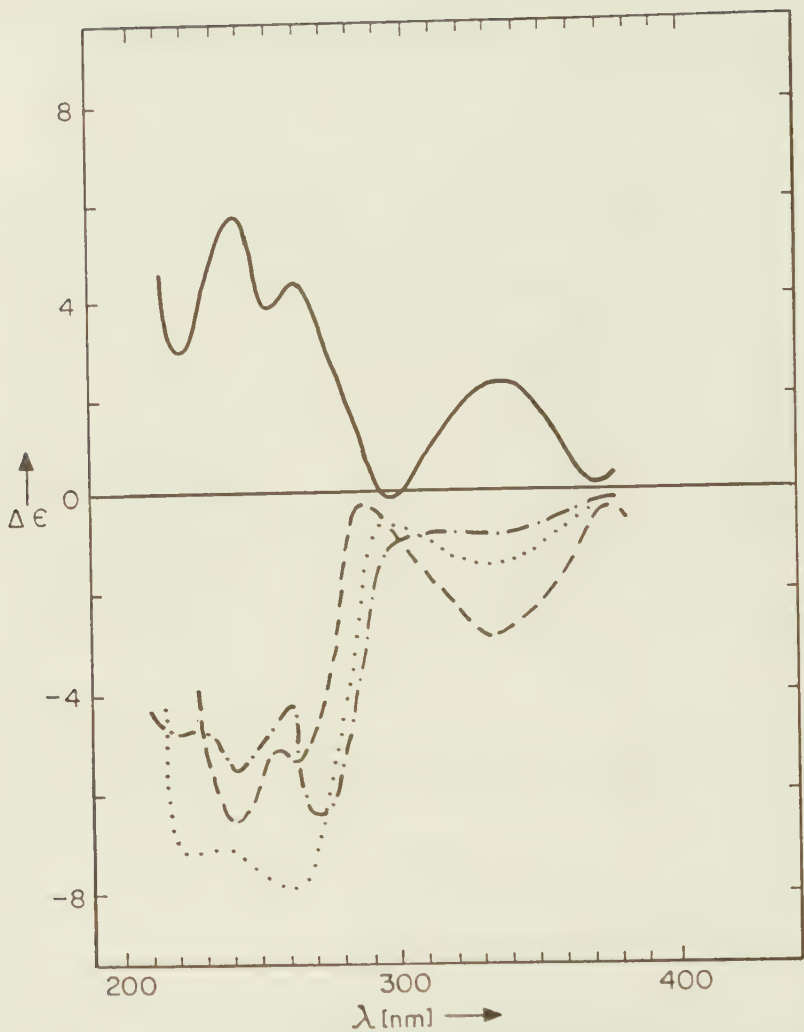
Figur 1 ^1H -NMR.-Spektrum von $(1'R, 6'S)\text{-}16', 16', 16'\text{-d}_3\text{-}\beta, \epsilon\text{-Carotin}$ (45) (CDCl_3 , 100 MHz.).

10. Vergleich der CD. -Spektren von (1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d₃-11', 12' - Didehydro-β,ε -carotin (44), 11'-(Z)-(1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d₃-β,ε -Carotin (11'-(Z)-45), (1'R, 6'S)-16', 16'-16'-d₃-β,ε -Carotin (45) und (6'R)-β,ε -Carotin.

Der Vergleich der CD. -Spektren von 44, 11'-(Z)-45 (hergestellt aus kristallinem all-(E)-44) und 45 (Figur 2) zeigt nur geringfügige Unterschiede. Alle drei Kurven verlaufen ausschliesslich im negativen Bereich. Insbesondere beobachten wir keine spiegelbildliche CD. -Kurve beim Uebergang von all-(E)-45 zu 11'-(Z)-45. Dies ist jedoch nicht überraschend, da spiegelbildliche CD. -Spektren beim Uebergang von der all-(E)- zur mono-(Z)-Form nur bei Carotinen auftreten, die zumindest eine chirale β-Endgruppe und damit einen echt chiralen Chromophor besitzen [64, 65] (vgl. Abschnitt III.13.). Allerdings muss auch die 3-Hydroxy-5, 6-epoxy-5, 6-dihydro-β-Endgruppe zu obigen chiralen β-Endgruppen gezählt werden; es wird ja auch bei Violaxanthin (46) für alle Banden bis auf diejenige im sichtbaren Bereich CD. -Umkehr bei Uebergang von der all-(E)- in die 9-(Z)-Form beobachtet [66].



CD. -Spektren von Carotinen mit echt chiralem Chromophor zeigen im Bereich von 220 bis 550 nm einen sogenannt konservativen Kurvenverlauf, d.h. eine alternierende Abfolge von positiven und negativen CD. -Banden, deren Rotationsstärken sich ca. zu Null addieren [64]. β,ε -Carotin dagegen besitzt einen achiralen Chromophor mit benachbartem Chiralitätszentrum und ergibt ein nicht konservatives CD. -Spektrum, d.h. die Δε-Werte besitzen im ganzen gemessenen Bereich das gleiche Vorzeichen. Für einen solchen Fall ist keine CD. -Umkehr beim Uebergang von der all-(E)- in eine mono-(Z)-Form zu erwarten [64].



Figur 2 Vergleich des CD.-Spektrums von all-(E)-(6'R)- β, ϵ -Carotin (Dioxan) [22] (————) mit denjenigen von all-(E)-44 (.....), all-(E)-45 (-----) und 11'-(Z)-45 (- · - · -) (je in Aethanol).

11. Zuordnung der NMR. -Signale der geminalen Methylgruppen in β, ϵ -Carotin und synthetischen Vorstufen mit ϵ -Endgruppe.

Mit Hilfe der Resultate unserer Synthese ist es möglich, nicht nur die geminalen Methylgruppen des ϵ -Ringes in β, ϵ -Carotin erstmals NMR. -spektroskopisch zuzuordnen, sondern auch analoge Zuordnungen für eine ganze Reihe synthetischer Vorstufen zu machen (Tabelle 2).

Theoretische Voraussagen über die relative Lage der ^1H - oder ^{13}C -Signale waren nicht möglich, angesichts der sehr geringen Differenzen ihrer chemischen Verschiebungen (β, ϵ -Carotin: ^1H -NMR.: 0,09ppm; ^{13}C -NMR.: 0,5ppm). Die Ursache für die grosse Aehnlichkeit der beiden Methylsignale dürfe in einer ähnlich starken Populierung der beiden Halbsesselkonfigurationen des Cyclohexenringes (Seitenkette pseudoäquatorial oder pseudoaxial) liegen, so dass sich die Unterschiede axialer oder äquatorialer Methylresonanzen, die insbesondere im ^{13}C -Spektrum zu erwarten wären, fast vollständig ausmitteln, während andere Einflüsse, wie die Natur der Seitenkette (Methylen oder Methin direkt am Ring) oder Lösungsmittelleffekte bestimmend werden. Es ist zu beachten, dass die cis zur Seitenkette stehende Methylgruppe im ^1H -Spektrum bis auf 2 Ausnahmen (22, 32) stets bei höherem Feld absorbiert.

12. Synthese von (1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆- β, β -Carotin (Schema 18)

Das Isomerengemisch d₃- β -C₁₄-Diäthylacetal (38) und d₃- ϵ -C₁₄-Diäthylacetal (39) (2:1) wurde mit dem Dienoläther 47 unter Zusatz von ZnCl₂ als Katalysator [44] kondensiert. Die Hydrolyse des primär gebildeten, nicht isolierten C₄₀-Diacetales mit je einer Aethoxyfunktion in β -Stellung zur Acetalgruppierung lieferte direkt das gewünschte C₄₀-Diketon in 26% Ausbeute. Dabei dürfte es sich, wie der spätere Syntheseverlauf gezeigt hat, um ein Isomerengemisch gehandelt haben, das nur unwesentlich von statistisch erwarteten Isomerengemisch

Verbindung	beobachteter Kern	Messfrequenz MHz.	Lösungsmittel	δ_{CH_3} -trans	δ_{CH_3} -cis	δ_{CH_3} -trans- δ_{CH_3} -cis
<u>19</u>	1H	100	CCl_4	0,96	0,86	+0,10
<u>22</u>	1H	100	CCl_4	0,87	0,90	-0,03
<u>25</u>	1H	60	CCl_4	0,94	0,82	+0,12
<u>28</u>	1H	100	CCl_4	0,895 ¹⁾	0,875 ¹⁾	+0,02 ¹⁾
<u>32</u>	1H	100	d_5 -Pyridin	0,888 ¹⁾	0,912 ¹⁾	-0,024 ¹⁾
<u>35</u>	1H	60	d_6 -Benzol	0,84	0,74	+0,10
<u>44</u>	1H	100	$CDCl_3$	0,91	0,82	+0,09
<u>45</u>	1H	100	$CDCl_3$	0,91	0,82	+0,09
<u>45</u>	^{13}C	25,2	$CDCl_3$	27,0 ²⁾	27,5 ²⁾	-0,5 ²⁾

Tabelle 2: NMR.-spektroskopische Zuordnung geminaler Methylgruppen in β , ϵ -Carotin und Vorstufen

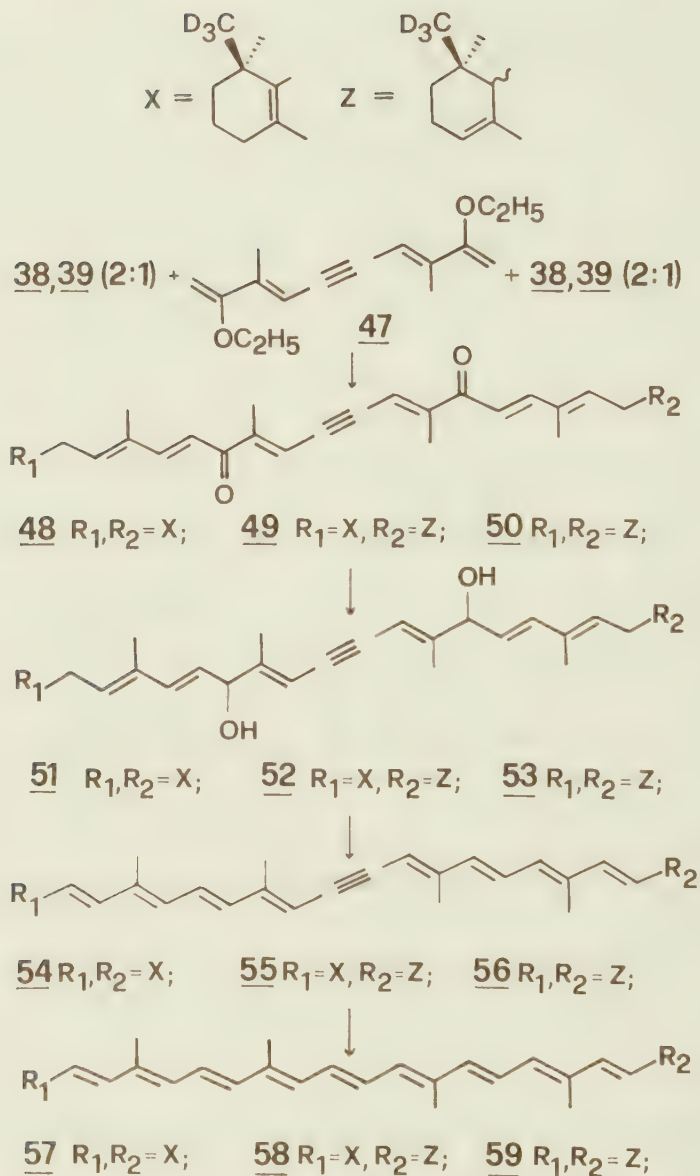
1) Eindeutige Zuordnung durch Messung eines Gemisches der deuterierten mit der entsprechend undeuterierten Verbindung.

2) ^{13}C -Signale mit Daten für ϵ , ϵ -Carotin aus [62] korreliert.

48:49:50 = 4:4:1 abwich. Einzig der Anteil an ϵ,ϵ -Isomerem 50 dürfte kleiner gewesen sein, da sich im Kristallisationsschritt die beiden Hauptkomponenten 48 und 49 angereichert hatten. Die Ausbeute von 26% ist verglichen zu den annähernd 70%, die in [44] für die analoge Reaktion mit β -C₁₄-Diäthylacetal beschrieben worden sind, bescheiden. In einer ganzen Reihe von Modellansätzen mit undeuterten Ausgangsmaterialien konnten wir jedoch trotz bestem Feuchtheitsausschluss nie eine wesentlich bessere Ausbeute erzielen. Dabei ist zu beachten, dass in [44] Eduktmengen in der Grössenordnung von 100 gr eingesetzt wurden, während wir uns auf Eduktmengen unter 100 mg beschränken mussten. Das Isomerengemisch der C₄₀-Diketone liess sich durch LiAlH₄ Reduktion in der Kälte annähernd quantitativ in die isomeren Diole 51, 52, 53 überführen. Die doppelte Wasserabspaltung liess sich am Diolgemisch unter den gleichen Bedingungen durchführen, wie schon für das β,ϵ -Isomere 43; allerdings verlief sie hier leichter; bereits nach einem Reaktionsschritt konnte das Gemisch der acetylenischen Kohlenwasserstoffe 54, 55, 56 in 83% Ausbeute erhalten werden. Die Lindlar-Hydrierung am acetylenischen Kohlenwasserstoffgemisch 54, 55, 56 konnte ebenfalls analog zur Hydrierung von 44 durchgeführt werden. Das dabei gebildete β,β -, β,ϵ - und ϵ,ϵ -Carotینگemisch 57, 58, 59 liess sich an MgO/Celite chromatographisch auftrennen; es zeigte sich nun, dass nur sehr wenig ϵ,ϵ -Isomeres 59 vorhanden war; es war zudem so stark mit Ueberhydrierungsprodukten verunreinigt, dass es nicht eindeutig hatte charakterisiert werden können. Das β,β -Isomere 57 und das β,ϵ -Isomere 58 liessen sich jedoch einzeln isomerisieren und kristallisieren; sie wurden in 19 resp. 18% Ausbeute erhalten.

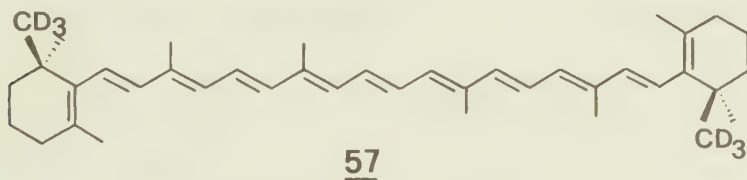
13. Eigenschaften von (1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆- β,β -Carotin (57)

All-(E)-d₆- β,β -Carotin (57) zeigt ein Elektronenspektrum, das exakt mit demjenigen von all-(E)- β,β -Carotin übereinstimmt. Auch das



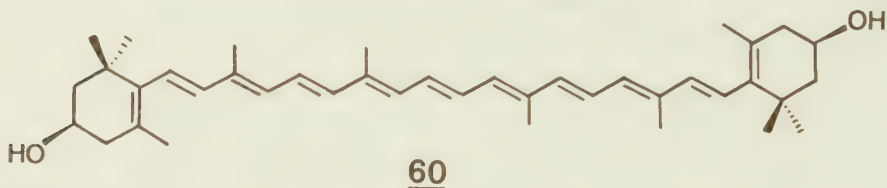
Schema 18 Synthese von (1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆-β,β-Carotin (57)

^1H -NMR.-Spektrum (200 MHz.) stimmt bis auf die auf 50% reduzierte Intensität der geminalen Methylgruppen exakt mit dem in [63] abgebildeten 220 MHz. Spektrum von β,β -Carotin überein. Im MS.-Spektrum ist der Molekularpeak um die erwarteten 6 Masseneinheiten erhöht; alle in [63] beschriebenen Fragmente zeigen die erwartete Verschiebung durch die Isotopensubstitution.

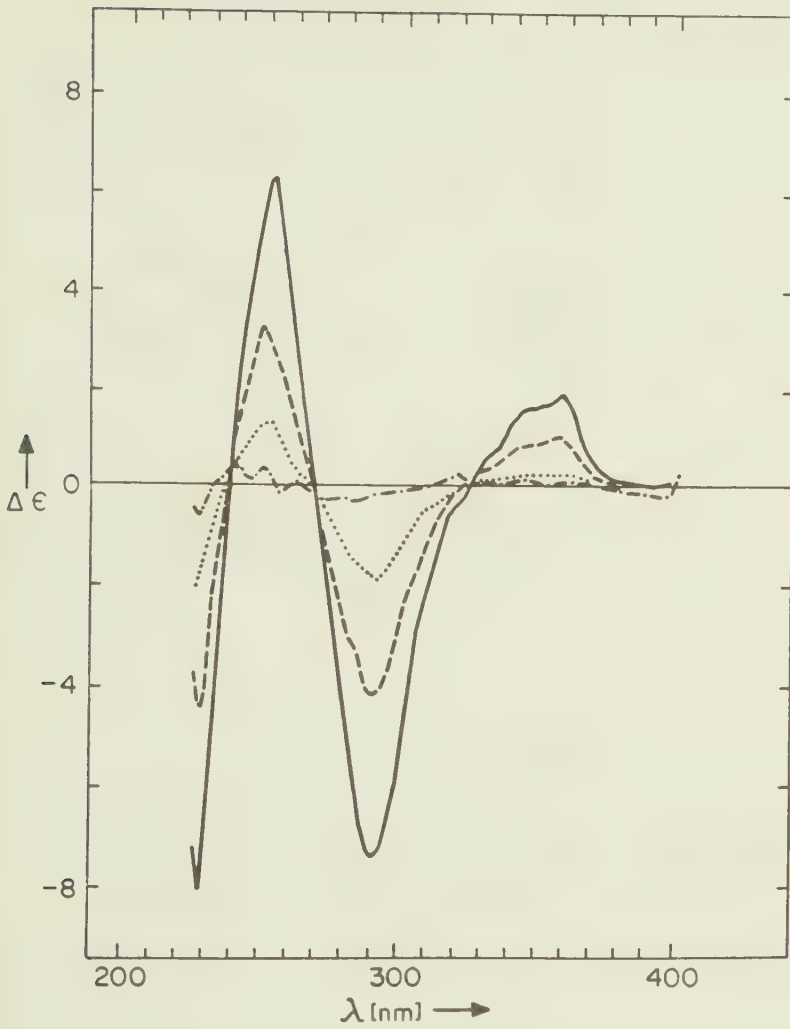


Von entscheidender Bedeutung für unsere Arbeit war das CD.-Spektrum von 57, einer Substanz, deren Chiralität einzig und allein auf Isotopensubstitution nicht direkt am chiralen Zentrum beruht. Chiroptische Eigenschaften solcher Moleküle sind beispielsweise für (+)-(S)-2-Propanol-1- d_3 [67] und für Zitronensäure-2- d_2 [68] beschrieben worden. Ferner sind eine ganze Reihe sterischer Isotopieeffekte CD_3 versus CH_3 bekannt [69]. So haben Mislow et al. [70] in ihren Studien über Racemisierungsgeschwindigkeiten optisch aktiver Biphenyle einen kinetischen Isotopieeffekt CD_3 versus CH_3 von ca. 1,15 beobachtet und dies auf die kleinere Raumbeanspruchung der CD_3 -Gruppe gegenüber der CH_3 -Gruppe zurückgeführt (hervorgerufen durch die erniedrigte Frequenz der Nullpunktschwingung der C-D-Bindung). Das CD.-Spektrum von 57 zeigt nun bei Raumtemperatur in Hexan nur eine Andeutung eines negativen Maximums bei ca. 290 nm. Tieftemperatur CD.-Spektren in EPA (Aether, Isopentan, Aethanol (5:5:2)) (Figur 3) bei -100° , -150° und -180° brachten jedoch eine mit Abnahme der Temperatur in ihrer Intensität stark zunehmende, ganz eindeutige CD.-Kurve zu Tage. Sie zeigt positive Maxima bei 357 und 251 nm und negative Maxima bei 290 und 227 nm. Bei -180° wurden $\Delta\epsilon$ -Werte bis -8 gemessen. Die beobachtete CD.-Kurve stimmt in ihrem gesamten Kurvenverlauf, d.h. in der Lage aller positiven und negativen Maxima

und Nulldurchgänge exakt mit derjenigen von all-(E)-(3R, 3'R)-Zeaxanthin (60) [65, 71] überein; dabei betragen die Extinktionswerte $\Delta\epsilon$ bei Raumtemperatur ca. 1,6%, bei -100° ca. 4,5%, bei -150° ca. 6,6% und bei -180° ca. 9,9% derjenigen des Zeaxanthin (60) [65].

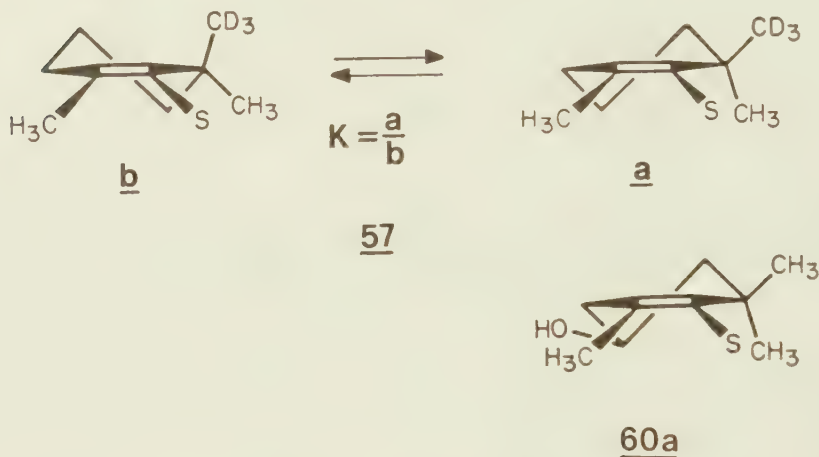


Es ist bekannt, dass die beiden Cyclohexenringe des Zeaxanthin bereits bei Raumtemperatur fast ausschliesslich in derjenigen Halbsesselkonformation vorliegen, in der die OH-Gruppe äquatorial steht (Schema 19); dies ist durch NMR.-Spektroskopie explizit bestätigt worden [9,10,72]. Ferner bewirkt die sterische Hinderung entlang der formalen Einfachbindung C(6),C(7), dass die letzte Doppelbindung des Polyensystemes, die im Cyclohexenring liegt, aus der Ebene der übrigen Doppelbindungen herausgedreht ist. Noack und Thomson [65] sowie Sturzenegger et al. [64] konnten mit Modellen und Modellrechnungen zeigen, dass sich das CD.-Spektrum von Zeaxanthin (60) als Spektrum eines inhärent chiralen Polyenchromophores deuten lässt, bei dem die beiden endständigen Doppelbindungen gleichsinnig aus der Ebene der Polyenkette herausgedreht sind, so dass sich die Symmetrie des chromophoren Systemes auf C_2 reduziert. Da wir für unser d_6 - β,β -Carotin im CD.-Spektrum den exakt gleichen Kurvenverlauf wie für Zeaxanthin vorfinden, liegt der Schluss nahe, auch in unserem Falle beobachteten wir denselben chiralen Chromophor; für einen CD.-Effekt, der auf den asymmetrischen Einfluss der durch die Isotopen-substitution erzeugten Chiralitätszentren 1 und 1' auf einen im thermodynamischen Durchschnitt achiralen Polyenchromophor zurückzuführen wäre, erwarteten wir einen völlig anderen Kurvenverlauf.



Figur 3 CD.-Spektren von
(1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆-β,β-Carotin (57)
in EPA (Aether, Isopentan, Aethanol (5:5:2))
- - - - +25°C, -100°C, - - - - -150°C, ——— -180°C.

In unserem Falle liegen die beiden Cyclohexenringe je in einem Gleichgewicht zwischen je derselben Halbsesselkonformation, wie sie in Zeaxanthin vorliegt (CH_3 pseudoaxial, CD_3 pseudoäquatorial) und dem invertierten Halbsessel (CD_3 pseudoaxial, CH_3 pseudoäquatorial) vor, das nur wenig vom 1:1 Verhältnis abweicht (Schema 19).



Schema 19 Konformation der Cyclohexenringe in 57 und 60.

Da wir den gleichen allerdings stark abgeschwächten CD. -Effekt wie in Zeaxanthin beobachten, bedeutet dies, dass das Konformere a, das mit demjenigen in Zeaxanthin übereinstimmt, im Gleichgewicht etwas überwiegt. Es ist anzunehmen, dass wir im CD. -Spektrum nur die Differenz derjenigen Moleküle beobachten, die an beiden Enden der Polyenkette die gleiche Cyclohexenkonformation besitzen; Moleküle mit unterschiedlicher Cyclohexenkonformation an beiden Carotinenden dürften sich wie Meso-Formen verhalten. Diese Differenz beträgt bei statistischer Verteilung der Konformeren an beiden Carotinenden:

$$\underline{57(a-a)}(\text{beob.}) = \underline{57(a-a)} - \underline{57(b-b)} = a^2 - b^2$$

$$a^2 - b^2 = (a + b)(a - b) = a - b, \text{ da } a + b = 1$$

Damit ist die Konzentration an beobachtetem Konformerem $\frac{57}{(a-a)(beob.)}$ gleich gross wie die Differenz $\underline{a} - \underline{b}$ der beiden Konformeren eines isolierten Cyclohexenringes.

Falls folgende, kaum beweisbare Voraussetzungen erfüllt sind:

- die Isotopensubstitution hat nur einen Einfluss auf die unterschiedliche Population der Halbsesselkonformationen;
- das CD. -Spektrum ist nur durch diesen Populationsunterschied bedingt;

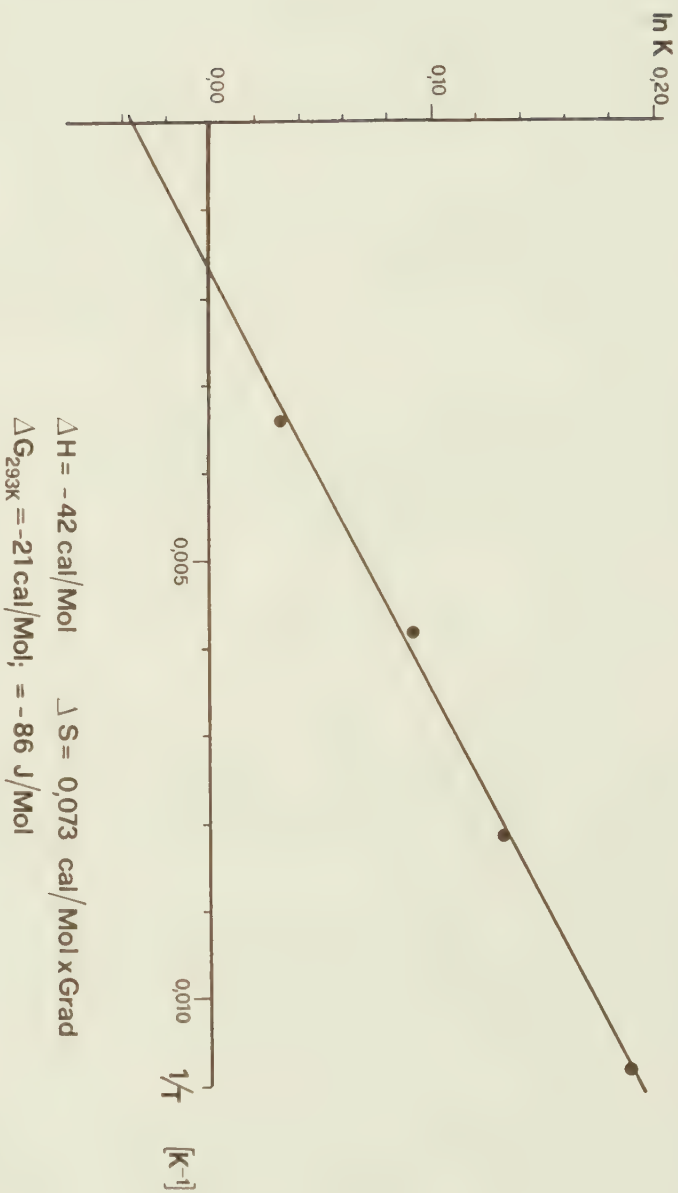
ergeben sich auf Grund obiger Ueberlegungen und dem Vergleich der CD. -Intensitäten des Zeaxanthin mit den von uns beobachteten Intensitäten für 57 für das isolierte Konformerengleichgewicht $\underline{b} \rightleftharpoons \underline{a}$ folgende 4 abgeschätzten Gleichgewichtskonstanten:

T = 293 K	K = 1,03
T = 173 K	K = 1,094
T = 123 K	K = 1,141
T = 93 K	K = 1,208

Trägt man $\ln K$ als Funktion von $1/T$ graphisch auf (Figur 4), so lassen sich $\Delta H = -42 \text{ cal/Mol}$ und $\Delta S = -0,073 \text{ cal/Mol} \times \text{Grad}$ abschätzen; daraus ergibt sich ein $\Delta G_{(293K)}$ von -21 cal/Mol resp. -86 J/Mol .

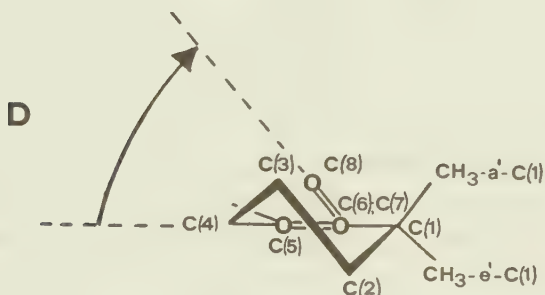
Bei diesen Werten handelt es sich, auch wenn obige Voraussetzungen erfüllt sind, um rohe Abschätzungen, da bereits die $\Delta \epsilon$ -Werte von 57 mit einem recht grossen Fehler behaftet sind (EPA enthält Aether und Isopentan) und die Angaben über Zeaxanthin aus Spektren und Graphen von [65] herausgelesen wurden.

Das Konformerengleichgewicht der beiden Halbsesselkonformationen ist jedoch nicht das einzige Konformerengleichgewicht, das es zu beachten gilt. Es erklärt beispielsweise nicht, weshalb im Falle des



Figur 4 Graphische Bestimmung der Gleichgewichtsparameter für die beiden Halbsesselkonformationen eines Cyclohexenringes in 57.

Zeaxanthin die einzelnen CD. -Banden um einen Faktor 4,2 bis 6,7 zunehmen bei Temperaturerniedrigung von $+20^{\circ}$ auf -180° ; die Cyclohexenringe liegen ja bereits bei Raumtemperatur im wesentlichen in einer Halbsesselkonformation vor. Um dieses Phänomen zu erklären, müssen wir die verschiedenen Konformeren bei der Einstellung der Polyenkette relativ zum Cyclohexenring betrachten (Figur 5).



Figur 5 β,β -Carotin mit fixierter Halbsesselkonformation in der Cyclohexenenendgruppe. Blick entlang der C(6)-C(7)-Bindung über den Ring. Es ergeben sich 4 symmetrisch nicht äquivalente Quadranten: $0^{\circ} < D < 90^{\circ}$; $90^{\circ} < D < 180^{\circ}$; $180^{\circ} < D < 270^{\circ}$; $270^{\circ} < D < 360^{\circ}$.

Aussagen über den Winkel D zwischen der Ebene der 5,6-Doppelbindung und der Ebene, die durch die Polyenkette gebildet wird, liefern einerseits Röntgenstrukturanalysen [65], andererseits theoretische [73,74] oder semiempirische Berechnungen [75]. Die Röntgenstrukturanalysen zeigen in den meisten Fällen Abweichungen von $\pm (28 \text{ bis } 62^{\circ})$ von der s-cis Form, in seltenen Fällen fast genau s-trans Geometrie. Die Voraussagen der theoretischen Ansätze stimmen recht gut mit den Röntgendaten überein. [75] sagt ein breites Energieminimum für $\pm (40 \text{ bis } 120^{\circ})$ und ein scharfes, aber nicht so tiefes Minimum für

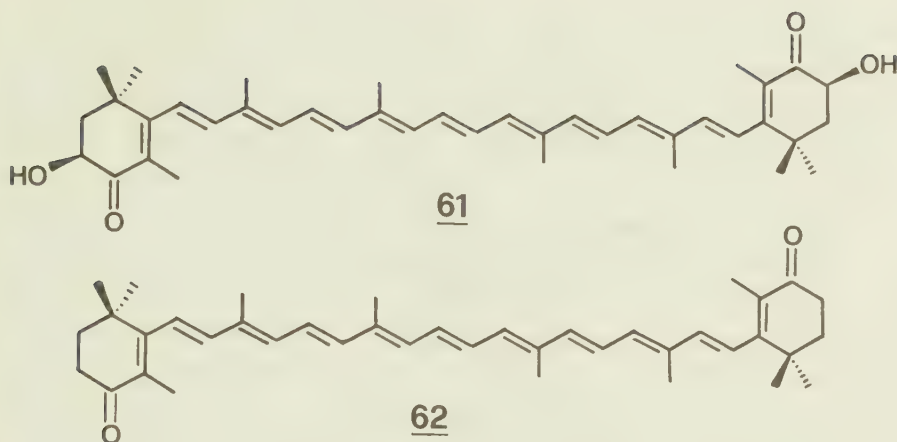
s-trans voraus; [73, 74] differenzieren zwischen Minima im s-cis Bereich mit positivem Vorzeichen (C(8) und C(2) auf entgegengesetzter Seite der Ebene der 5,6-Doppelbindung) und negativem Vorzeichen. Sie schreiben demjenigen mit positivem Vorzeichen ca. 1 kcal/Mol mehr Stabilität zu. Es scheint zulässig, anzunehmen, in Lösung sei die s-trans Form kaum populiert; sie werde jedoch in einigen Fällen durch intermolekulare Kräfte im Kristall erzwungen [76].

Noack und Thomson [65] haben nun, durch Anwendung der CD.-Regel für s-trans und s-cis Butadiene nach Charney et al. [77], auch Aussagen über den Winkel D in Lösung, zumindest bei tiefer Temperatur, machen können. Auf diese Weise liess sich aus dem CD.-Spektrum von Zeaxanthin (60) ableiten, dass Zeaxanthin bei tiefer Temperatur in der gleichen s-cis Form vorliegt, wie sie im Kristall für β,β -Carotin [78] und 15,15'-Didehydro- β,β -carotin [79] vorgefunden worden ist (für β,β -Carotin wurde $D=+35^\circ$, für 15,15'-Didehydro- β,β -carotin $D=+44^\circ$ gemessen).

Die Abnahme der Intensität des CD.-Spektrums von Zeaxanthin mit Zunahme der Temperatur erklären nun Noack und Thomson [65] damit, dass zunehmend auch andere Konformere, insbesondere dasjenige mit negativem Winkel D, für das ja eine spiegelbildliche CD.-Kurve erwartet wird, populiert werden.

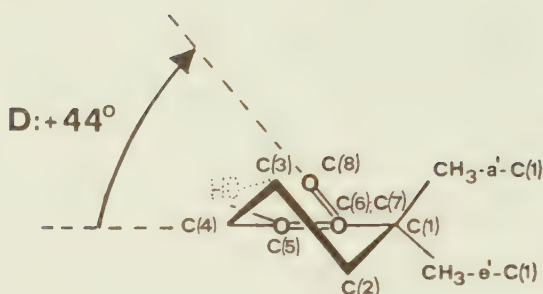
(3S, 3'S)-Astaxanthin (61) zeigt bei -180° ein zu Zeaxanthin (60) spiegelbildlichen Verlauf im CD.-Spektrum [65]. Da in diesem Fall die Cyclohexenendgruppen in der gleichen Halbsesselkonformation vorliegen wie in Zeaxanthin, deutet dieser Befund darauf hin, dass bei tiefer Temperatur eine Konformation mit negativem Winkel D populiert ist.

Betrachten wir nun die Röntgenstrukturanalyse von Canthaxanthin (62) [80], das zu Astaxanthin (61) in der gleichen Beziehung steht wie Zeaxanthin zu β,β -Carotin, so finden wir auch hier im Kristall einen

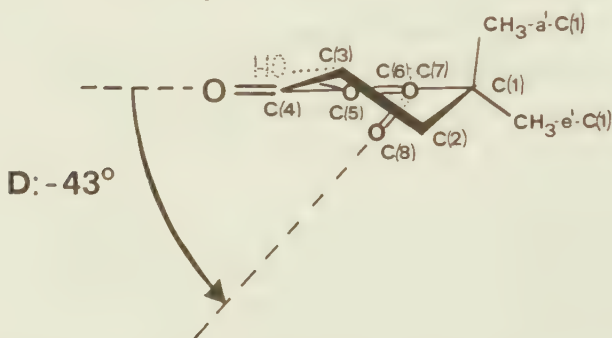


Winkel D von -43° . Der Vergleich lässt sich sogar noch mehr ausbauen; in der Röntgenstrukturanalyse von Canthaxanthin wird ca. 15% Fehlordnung gefunden bedingt durch das Vorliegen des Konformeren mit positivem Winkel D. Beim Aufwärmen des Astaxanthin muss nun auch in Lösung dieses Konformere stark populierte werden, denn wir beobachten bei Raumtemperatur einen zwar viel schwächeren, aber umgekehrten CD.-Effekt. Dieser Befund kann nur so gedeutet werden, dass das Konformere mit positivem Winkel D bei Raumtemperatur stark, aber immer noch unter 50% populierte ist, wobei sein CD. intensiver ist als derjenige des Konformeren mit negativem Winkel D [65].

Genaue Studien der Röntgenstrukturanalysen von 15,15'-Didehydro- β,β -carotin und Canthaxanthin können eine einleuchtende Erklärung für die oben skizzierten Befunde liefern (Figur 6). Sie zeigen gleichzeitig, was für die Analyse von d_6 - β,β -Carotin (57) von Bedeutung ist, was für Veränderungen am Cyclohexengerüst notwendig sind, damit die im Falle des β,β -Carotins stabilste Konformation mit positivem Winkel D so stark destabilisiert wird, dass die Konformation mit entgegengesetztem Winkel D stabiler werden kann. Durch Einführung einer konjugierten Carbonylfunktion in Stellung 4 flacht der Ring aus, die



Diederwinkel: $C(1) \rightarrow CH_3-a'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7) : 61,7^\circ$
 $C(1) \rightarrow CH_3-e'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7) : 51,6^\circ$



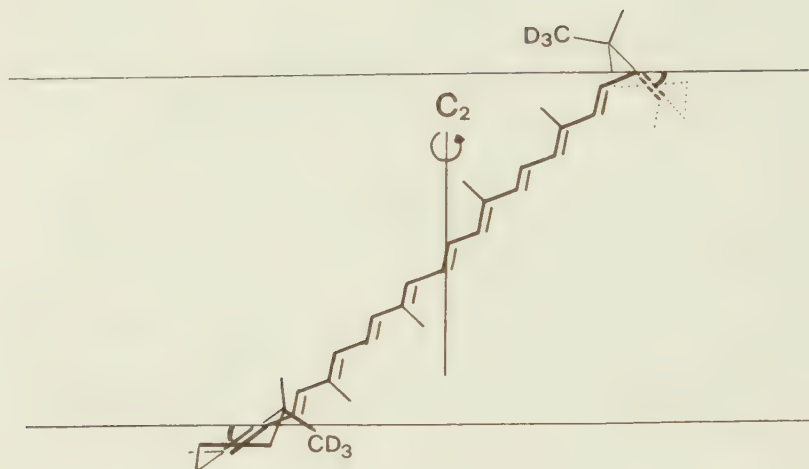
Diederwinkel: $C(1) \rightarrow CH_3-a'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7) : 86^\circ$
 $C(1) \rightarrow CH_3-e'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7) : 34,5^\circ$

Figur 6 Räumliche Darstellung der Endgruppen im Kristall. Blick entlang der C(6)-C(7)-Bindung über den Ring. Oben 15,15'-Didehydro- β,β -carotin; unten Canthaxanthin (62).
 Bei Einschluss der punktierten OH-Gruppe: Auf Grund der CD.-Spektren für Zeaxanthin (60) (oben) und Astaxanthin (61) (unten) vermutete Konformation bei tiefer Temperatur in Lösung [65].

Atome 1, 3, 4, 5, 6 liegen praktisch in einer Ebene; dadurch wird der Diederwinkel $C(1) \rightarrow CH_3-a'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7)$, der in 15,15'-Didehydro- β,β -carotin noch 62° betragen hat, auf 86° vergrössert; parallel dazu wird der Diederwinkel $C(1) \rightarrow CH_3-e'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7)$, der in Didehydro- β,β -carotin bereits etwas kleiner war als derjenige zu $CH_3-a'-C(1)$, entscheidend von 52° auf $34,5^\circ$ verkleinert. Der kleine Diederwinkel $C(1) \rightarrow CH_3-e'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7)$ bewirkt nun eine verstärkte Abstossung zwischen der Methylgruppe in pseudoäquatorialer Lage und sowohl H-C(7) als auch den π -Wolken der 7,8-Doppelbindung. Dadurch wird die Konformation mit negativem Winkel D günstiger, zumal in diesem Fall in Folge des grossen Diederwinkels $C(1) \rightarrow CH_3-a'-C(1)/C(6) \rightarrow C(7)$ die Distanz zwischen der Methylgruppe in pseudoaxialer Lage und H-C(7) grösser geworden ist.

Der Vergleich von β,β -Carotin und Zeaxanthin mit Canthaxanthin und Astaxanthin zeigt somit, dass beachtliche Veränderungen in der Geometrie des Cyclohexenhalbsessels nötig sind, um das Konformere mit positivem Winkel D so stark zu destabilisieren, dass dasjenige mit negativem Winkel D thermodynamisch stabiler wird. Der Einfluss der CD_3 -Gruppe dürfte nun aber zu gering sein, als dass er unter den ohne Isotopensubstitution bereits bestehenden Konformeren um die 6,7-Einfachbindung entscheidende Änderungen hervorrufen könnte. Es dürfte deshalb ohne Zweifel auch für unser d_6 - β,β -Carotin (57) zutreffen, dass das Konformere mit positivem Winkel D thermodynamisch am stabilsten ist (Figur 7).

Damit behält obige Aussage, die CD_3 -Gruppe bevorzuge die pseudoäquatoriale Lage im Cyclohexenhalbsessel, ihre Gültigkeit. Allerdings ist die dabei gemachte Annahme bei der Berechnung des ΔG für die beiden Halbsesselkonformationen, die Isotopensubstitution beeinflusse keine anderen Konformerengleichgewichte, sicher nicht völlig richtig. Es ist plausibel, anzunehmen, die Abstossung einer pseudoäquatorialen CD_3 -Gruppe und der Seitenkette sei etwas geringer als zwischen einer



Figur 7 Vermutete stabilste Konformation in d_6 - β,β -Carotin (57)

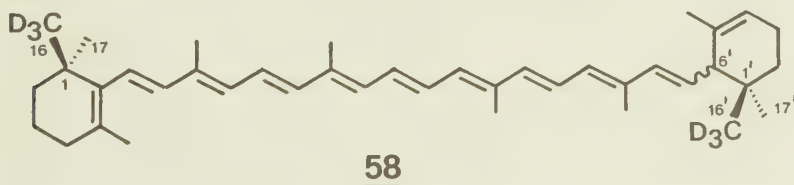
pseudoäquatorialen CH_3 -Gruppe und der Seitenkette. Damit könnte der Isotopieeffekt CD_3 versus CH_3 durchaus einen Einfluss auf den genauen Wert des Winkels θ und den Energieinhalt der verschiedenen Konformeren ausüben. Dies relativiert den oben angegebenen Energiewert: er soll nicht mehr als die Grössenordnung der Energiedifferenz zwischen den beiden Cyclohexenkonformationen angeben.

Dass die CD_3 -Gruppe die pseudoäquatoriale Lage in unserem Cyclohexenring leicht bevorzugt, dürfte jedoch unbestritten bleiben. Dieses Resultat ist nicht überraschend, sowohl ältere Studien zur Konformationsanalyse an Cyclohexenen [81, 82], als auch neuere, die sich auf ^{13}C -NMR.-Spektroskopie abstützen [83, 84], konnten zeigen, dass in den meisten Fällen eine voluminöse Gruppe die pseudoaxiale Lage bevorzugt, insbesondere dann, wenn sich direkt benachbart in Vinylstellung ein grosser Rest R befindet; dies ist in unserem Fall, R ist die Polyenkette, sicher der Fall. Der Grund für die Bevorzugung der pseudoaxialen Lage liegt darin, dass, wie bereits die Röntgenstruktur-

analyse von 15,15'-Didehydro- β,β -carotin gezeigt hat, der Diederwinkel zwischen dem Substituenten in Vinylstellung und dem pseudo-axialen Substituenten deutlich grösser ist als derjenige zum pseudo-äquatorialen Substituenten. Gleichzeitig gibt es für den pseudoaxialen Substituenten verglichen zu Cyclohexan nur noch eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zu einem H-Atom, und diese ist zudem stark reduziert, da der pseudoaxiale Substituent um gegen 30° aus der echt axialen Lage herausgedreht ist.

14. Eigenschaften von (1R,1'R,6'Z)-16,16,16,16',16',16'-d₆- β,ϵ -Carotin (58)

Bei d₆- β,ϵ -Carotin 58 handelt es sich streng genommen um ein Diastereomerengemisch; 58 zeigt ein Elektronenspektrum wie β,ϵ -Carotin. Das ¹H-NMR.-Spektrum stimmt exakt mit demjenigen von β,ϵ -Carotin überein, allerdings sind alle drei Signale für die geminalen Methylgruppen auf 50% der Werte in undeutertem β,ϵ -Carotin reduziert. Im MS.-Spektrum ist der Molekularpeak um 6 Masseneinheiten erhöht und wie schon bei den früher beschriebenen, isotopmarkierten β,β -(57) und β,ϵ -Carotinen (45) zeigen die in [63] beschriebenen Fragmente für β,ϵ -Carotin die erwarteten Verschiebungen durch die Isotopensubstitution.

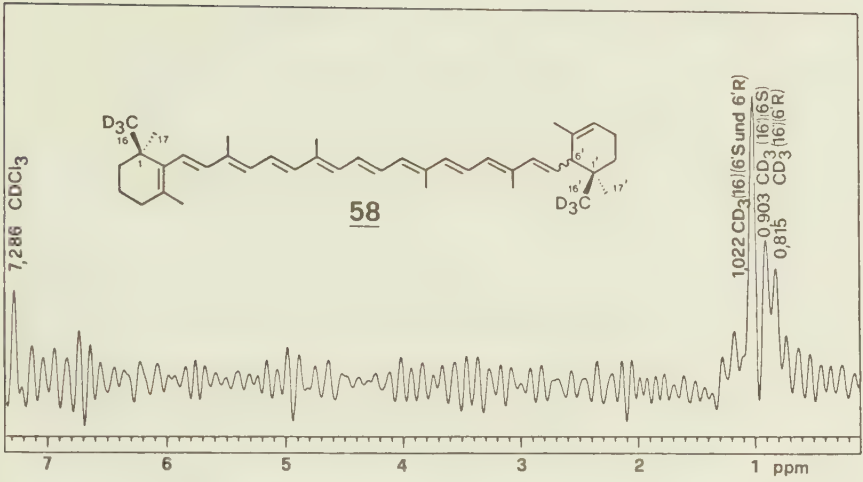


Neu bei 58 ist, dass nicht nur, wie in 45, die trans zur Seitenkette stehende Methylgruppe im ϵ -Ring eine Isotopenmarkierung trägt, sondern ebenso die cis zur Seitenkette stehende Methylgruppe. Damit ergibt sich die Möglichkeit, die geminalen Methylgruppen im ϵ -Ring auch mit ²H-NMR.-Spektroskopie zu beobachten. Im ²H-NMR.-Spektrum von 58 erwarten wir drei getrennte Signale, eines für die CD₃-Gruppe im

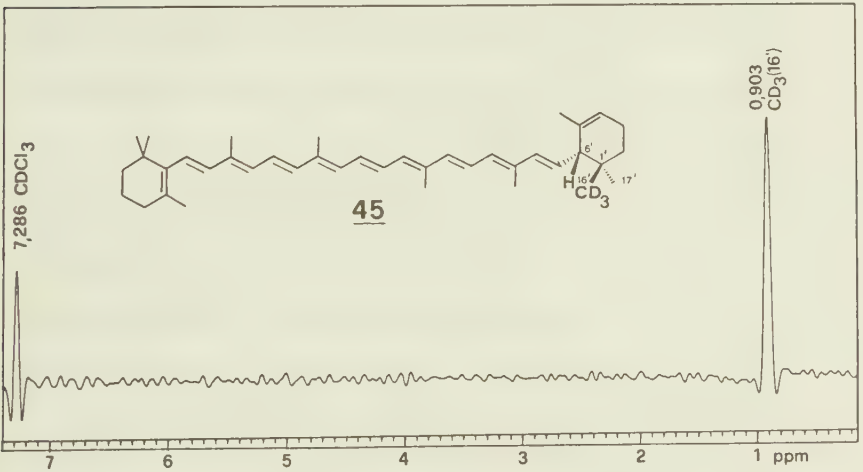
β -Ring und 2 halb so intensive Signale für die cis und trans zur Seitenkette stehenden CD_3 -Gruppen im ϵ -Ring. Allerdings war nicht sicher, ob das ^2H -Spektrum wirklich drei getrennte Signale liefern würde, da es sich beim Deuterium um einen für die NMR.-Spektroskopie recht ungünstigen Kern handelt (Quadrupolmoment, da Kernspin = 1; relativ geringes magnetisches Moment verglichen zu ^1H (ca. 6,5 mal kleinere Messfrequenz bei gleicher Feldstärke)).

Die gewünschte Auflösung erreichten wir erst bei 61,4 MHz. (entspricht 400 MHz. für Protonen) (Figur 8). Damit ist die Möglichkeit gegeben, mit Hilfe von 45 die geminalen d_3 -Methylgruppen im ϵ -Ring ebenso zuzuordnen wie die geminalen CH_3 -Gruppen in d_0 - β , ϵ -Carotin im ^1H -NMR.-Spektrum. Da sich ^1H - und ^2H -NMR.-Spektren völlig entsprechen (bis auf die erhöhte Linienbreite der ^2H -Spektren), stimmen die relativen chemischen Verschiebungen der drei CD_3 -Signale innerhalb der Messgenauigkeit mit denjenigen der drei CH_3 -Signale in d_0 - β , ϵ -Carotin oder in 58 überein. Es ist deshalb nicht überraschend, dass die chemische Verschiebung der einzelnen CD_3 -Gruppe in 45 (Figur 9) mit derjenigen des tieferfeldigen der beiden CD_3 -Gruppensignale des ϵ -Ringes übereinstimmt; die chemische Verschiebung der CH_3 -Gruppe im ϵ -Ring von 45 ist ja identisch mit derjenigen des höherfeldigen CH_3 -Gruppensignales in d_0 - β , ϵ -Carotin (vgl. Abschnitt III. 9.).

Damit kann die Stereochemie der Isotopensubstitution im ϵ -Ring eines durch enzymatische Cyclisation gebildeten d_6 - β , ϵ -Carotines auch ^2H -spektroskopisch bestimmt werden. Die ^2H -Spektroskopie ist dann der ^1H -Spektroskopie überlegen, wenn die Cyclisierungsreaktion nicht mit reinen Enzymen, sondern nur mit einem relativ rohen Zellaufschluss durchgeführt werden kann. In solchen Fällen kann nicht verhindert werden, dass sehr viel undeutertes Carotin aufgebaut wird [30, 31]. Während die ^1H -NMR.-Spektroskopie nur bei einem Anteil von zumindest 10 bis 20% deuteriertem β , ϵ -Carotin eine eindeutige Aussage zuliesse, müssten sich ^2H -spektroskopisch auch Gemische mit nur we-



Figur 8 2H -NMR. -Spektrum von $(1R,1'R,6'Z)$ -16,16,16,16',16',16'- d_6 - β , ϵ -Carotin (58) ($CHCl_3$, 61,4 MHz.)



Figur 9 2H -NMR. -Spektrum von $(1'R,6'S)$ -16',16',16'- d_3 - β , ϵ -Carotin (45) ($CHCl_3$, 61,4 MHz.).

nigen Prozenten an deuteriertem Carotin analysieren lassen. Das ^2H -Spektrum von 58 (Figur 8) (aufgenommen von 1,5 mg Substanz (1500 Pulse)) zeigt gleichzeitig, dass für eine ^2H -spektroskopische Analyse das durch enzymatische Cyclisation aus d_6 -Lycopin (7) erhaltene β, ϵ -Carotin zumindest ca. 1 mg d_6 - β, ϵ -Carotin enthalten sollte.

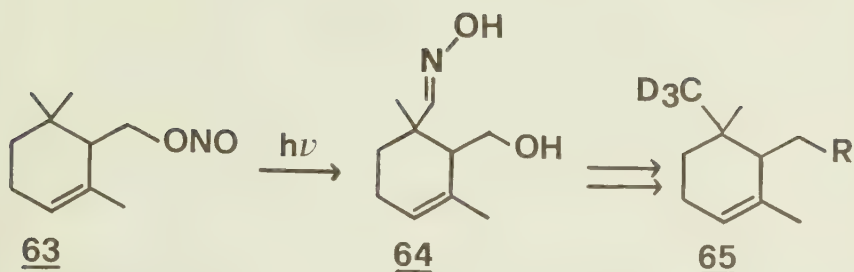
Verwendet man dagegen für die enzymatische Cyclisierung stereoselektiv an je einer der beiden endständigen Methylgruppen ^{13}C -markiertes Lycopin, so dürfte es möglich sein, eine stereochemische Analyse der geminalen CH_3 -Gruppen im ϵ -Ring sogar noch mit wesentlich weniger als 1 mg voll markiertem β, ϵ -Carotin durchzuführen. Ein so markiertes Lycopin ist von Goodwin und Britton [10] bereits auf biosynthetischem Weg hergestellt worden. Die ^{13}C -NMR.-Signale der geminalen Methylgruppen im ϵ -Ring sind mit Hilfe von 45 zugeordnet worden (Abschnitt III. 9.).

15. Versuche zur Synthese von Carotinendgruppen mit stereoselektiver Funktionalisierung an einer der beiden geminalen Methylgruppen

15.1. Barton-Reaktion an ϵ -Cyclogeranylnitrit (63) und 4,5-Epoxy-4,5-dihydro- ϵ -cyclogeranylnitrit (69)

Mit Hilfe der Barton-Reaktion konnten in einigen Fällen, besonders an starren Steroidgerüsten, stereoselektiv Methylgruppen funktionalisiert werden [85, 86, 87, 88]. Wir haben nun gehofft, eine ähnlich stereoselektive Reaktion auch an ϵ -Cyclogeranylnitrit durchführen zu können (Schema 20).

Als Reaktionsprodukt erwarteten wir dabei ein stereoselektiv an einer der beiden geminalen Methylgruppen mit einer Nitroso- bzw. einer Oximfunktion funktionalisiertes ϵ -Cyclogeraniol (64); dies müsste sich anschliessend relativ leicht in ein stereoselektiv an einer der beiden geminalen Methylgruppen perdeuteriertes ϵ -Cyclogeraniumsäurederivat



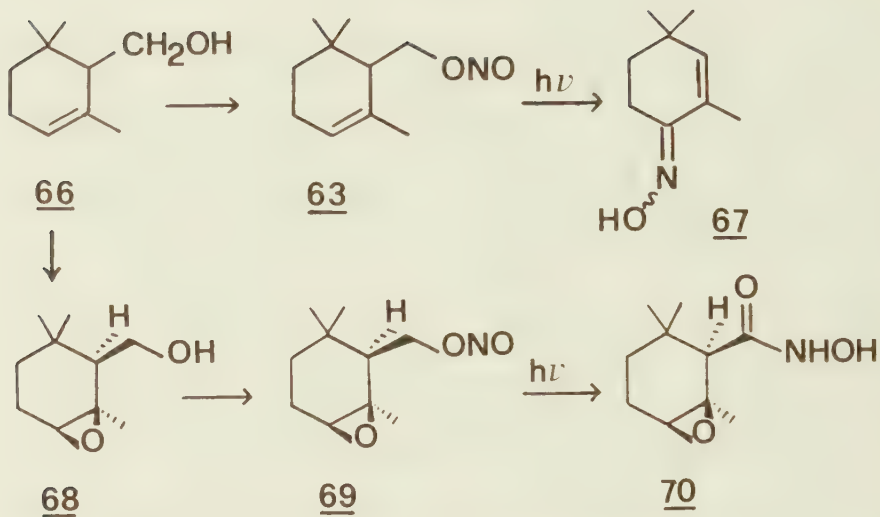
Schema 20 Konzept zur Funktionalisierung einer geminalen Methylgruppe mit Hilfe der Barton-Reaktion

(65) überführen lassen. Allerdings gibt es bis heute für solch bewegliche Moleküle noch kein vergleichbares Beispiel aus der Literatur.

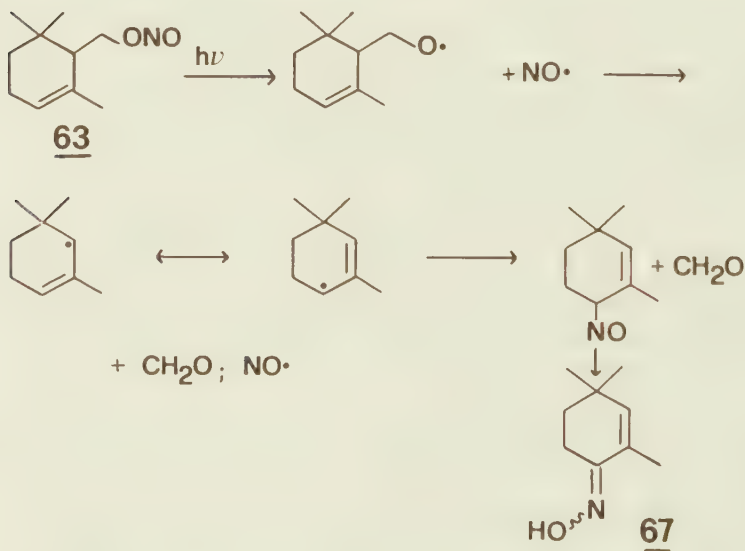
ϵ -Cyclogeranylnitrit (63), hergestellt aus ϵ -Cyclogeraniol (66) durch Umsetzung mit NOCl in einer Ausbeute von 95%, lieferte aber bei der Photolyse sowohl bei Raumtemperatur als auch bei -90° als einziges rein dargestelltes Produkt das Oxim 67 (Schema 21), dessen Bildungsweg in Schema 22 skizziert ist.

Offensichtlich verhindert die allylische Aktivierung der C-C-Bindung α zum Nitrit die eigentliche Barton-Reaktion. Um den C-C-Bindungsbruch zu verhindern, führten wir das ϵ -Cyclogeraniol (66) vor der Umsetzung mit NOCl in sein 4,5-Epoxid (68) über.

Die Epoxidierung von ϵ -Cyclogeraniol (66) lieferte in 95% Ausbeute das gewünschte Epoxid 68; es war im GC. einheitlich, bis auf ca. 3% nicht umgesetztes Olefin 66 und 3% eines nicht identifizierten Nebenproduktes, bei welchem es sich um das stereoisomere Epoxid handeln könnte. In Anlehnung an [20,89,90] nehmen wir an, dass sich auch in unserem Fall als Hauptprodukt das cis-4,5-Epoxid gebildet hat. Für unsere Belange war jedoch die Stereochemie des gebildeten Epoxides



Schema 21 Barton-Reaktion an ϵ -Cyclogeraniensäurederivaten

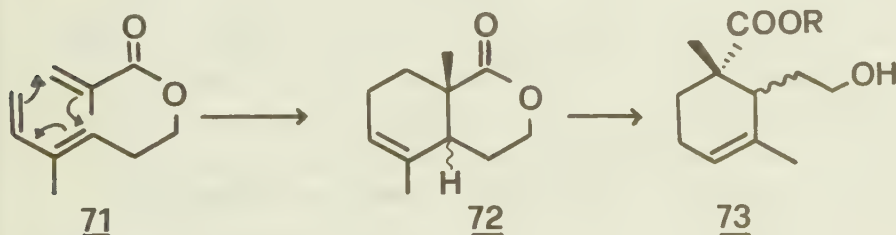


Schema 22 Bildungsweg von 67

nicht von Bedeutung, die Epoxidfunktion war ja nur als Schutzgruppe für die Doppelbindung gedacht und sollte im späteren Verlauf der Synthese wieder in die Doppelbindung übergeführt werden. Es existieren neuere Methoden, Cyclohexanepoxide über ein Episelenid in die entsprechenden Olefine überzuführen [91,92]. Die Nitrosierung von 68 ergab ein Nitrit 69, das neben etwas nicht abreagiertem 68 noch ca. 10% Verunreinigungen enthielt (GC.), die durch Destillation nicht entfernt werden konnten. Da bei Chromatographieversuchen an SiO₂ und Florisil Zersetzung beobachtet wurde (Bildung nitroser Gase), wurde 69 nicht weiter gereinigt. Die Photolyse bei -85° lieferte eine grosse Zahl von Produkten; qualitativ liess sich feststellen, dass der Anteil an 68 im Produktgemisch zugenommen hat; dies deutet auf echte Barton-Bedingungen hin; in allen Fällen wird nämlich etwas Rückbildung des Alkoholes beobachtet. Aus dem Produktgemisch konnte einzig 70 in geringen Mengen isoliert und mit MS.- und ¹H-NMR.-Spektren eindeutig charakterisiert werden. 70 ist ein schlichtes Oxydationsprodukt von 69.

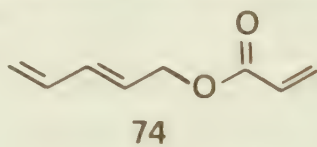
15.2. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Als weitere Möglichkeit zur Synthese einer ε-Carotinendgruppe mit stereoselektiver Funktionalisierung an einer der beiden geminalen Methylgruppen zogen wir eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion in Betracht (Schema 23).



Schema 23 Konzept für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen, bei welchen Dien und Dienophil über eine Brücke von 3 bis 4 Atomen verbunden sind, wurden von House & Cronin 1965 erstmals systematisch untersucht [93] und haben dank ihrer zumeist sehr hohen Regio- und Stereoselektivität beachtliche synthetische Bedeutung erlangt [94]. Zum Zeitpunkt unserer eigenen Experimente war dagegen kein Fall einer erfolgreichen Synthese bekannt, bei welcher Dien und Dienophil über eine Esterfunktion verbunden sind. Einzig in der Arbeit von House & Cronin [93] wird ein Ester 74 erwähnt, der wegen seiner hohen Polymerisationstendenz nicht cyclisiert werden konnte. Er unterscheidet sich allerdings von



unserem Edukt 71 durch seine um ein C-Atom verkleinerte Brücke und die Abwesenheit zweier Methylgruppen.

Zur Synthese des mit einer Esterfunktion überbrückten Eduktes 71 für die Diels-Alder-Reaktion gingen wir von 3,7-Dimethyl-octatrien-1,3,6 (3-(E):3-(Z)= 2:1) (75) (Ocimen)¹⁾ aus (Schema 24). Die Ozonolyse von 75 [95] lieferte in 24% Ausbeute das Isomerengemisch 76a 76b (ca. 90proz.) neben 13% einer höher siedenden Fraktion, die zur Hauptsache aus dem Isomerengemisch 77a 77b bestand. Die Reaktion ist nicht optimiert; sie wurde abgebrochen, als eine mit NaBH₄ reduzierte und im GC. analysierte Probe weniger als 2% Ocimen aufwies. Die Umsetzung des Dienalkoholes 76 mit 2-Methyl-acrylsäurechlorid (hergestellt nach [96]) führte in einer Ausbeute von 84% zum Esterisomerengemisch 71a 71b (Reinheit ca. 85proz.), wobei das Isomerenverhältnis 71a : 71b = 2 : 1 über beide Stufen erhalten

¹⁾ Geschenk der Firma Givaudan AG, Dübendorf



75a (3-(E))

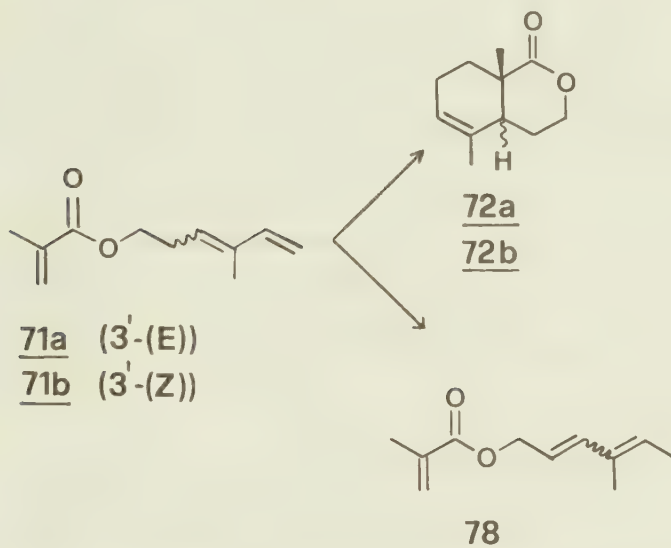
76a (3-(E))

77a (2-(E))

75b (3-(Z))

76b (3-(Z))

77b (2-(Z))



Schema 24 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

geblieben war. Bei der Durchführung der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion traten nun unüberwindbare Schwierigkeiten auf. Bei Temperaturen um 200° im Bombenrohr trat zwar offensichtlich eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion ein; allerdings war die Ausbeute ausserordentlich gering. Der grösste Teil des Eduktes 71 polymerisierte. Um die Ausbeute zu verbessern, wurde die Temperatur variiert, kurze Zeit bei relativ hoher, lange Zeit bei relativ tiefer Temperatur belassen, das Glas mit Silylierungsreagenzien vorbehandelt [94,97], "basisches" PbO-Glas verwendet, Lewis-Säuren wie SiO₂, AlCl₃,

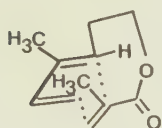
SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{xO}(\text{Et})_2$ bei viel tieferen Temperaturen getestet, ohne durchschlagenden Erfolg. Die beste präparative Ausbeute erhielten wir in starker Verdünnung in Benzol unter Zusatz von Bis-N,O-(trimethylsilyl)-acetamid [97] bei 192° und einer Woche Reaktionszeit im Bombenrohr: 25%; also unkatalysiert, hochverdünnt und unter Zusatz eines säurelabilen Schutzreagenzes.

Als Nebenprodukte werden einerseits Polymere gebildet; und zwar umso mehr, je konzentrierter die Reaktionslösung ist. Gleichzeitig scheint aber auch eine Isomerisierung der Edukte einzutreten. Im GC. beobachten wir zwischen den beiden Eduktisomeren (relativ kurze Retentionszeiten) und den beiden Produktisomeren (relativ lange Retentionszeiten) noch zwei Peaks mittlerer Retentionszeit. Diese beiden Produkte liessen sich chromatographisch anreichern (R_f -Werte wie Edukt 71); aus einem sonst uninterpretierbaren ^1H -NMR.-Spektrum liess sich ein Dublett ($J=6$) bei 4,68ppm herauslesen, was die Vermutung zulässt, es könnten 1,5H-Verschiebungsprodukte von Typ 78 vorliegen.

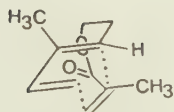
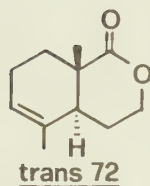
Unter allen Reaktionsbedingungen, bei denen Cyclisation beobachtet werden konnte, bildeten sich zwei isomere Verbindungen 72a, 72b, die sich nur im GC. analytisch trennen liessen. Bei thermischen Reaktionen betrug das Isomerenverhältnis stets 3:1. Aus den spektroskopischen Daten des Isomerengemisches 72a/72b geht hervor, dass es sich hier um ein Gemisch von zwei der drei theoretisch möglichen Diels-Alder-Produkte handelt (Schema 25). Das ^1H -NMR.-Spektrum zeigt für jedes eine nicht allylische Methylgruppe bei 1,20 und 1,33ppm, die allylische Methylgruppe beider Isomeren erscheint bei 1,69ppm, sowie bei 5,42 und 5,56ppm je ein breites Singulett für ein vinylishes H-Atom. MS., IR.-Spektrum und Analyse sind ebenfalls mit diesem Strukturvorschlag vereinbar.

Die Analyse der möglichen Diels-Alder-Uebergangszustände ausgehend von 71a und 71b sagt für beide Isomeren eine bevorzugte Bildung von

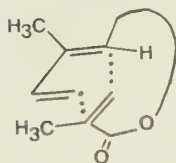
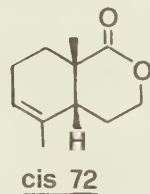
71a (3'-(E))



exo, mässig
gespannt

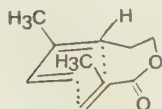


endo
ungespannt

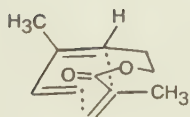
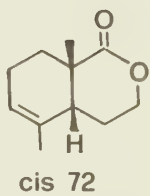


unmöglich

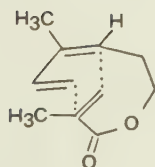
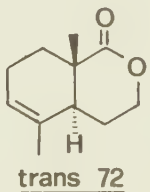
71b (3'-(Z))



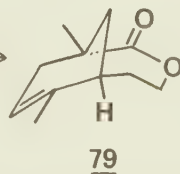
exo
ungespannt



endo
gespannt



exo
mässig
gespannt



Schema 25 Die möglichen Diels-Alder-Reaktionen ausgehend von 71a und 71b [94].

cis-72 voraus (Schema 25). Es ist deshalb anzunehmen, dass es sich bei unserem Hauptprodukt 72a um die Verbindung cis-72 handelt, während 72b trans-72 oder etwas weniger wahrscheinlich 79 ist.

Obwohl aller Wahrscheinlichkeit nach die richtigen Produkte isoliert worden sind, liessen es die erzielten Ausbeuten nicht zu, auf diesem Weg die Synthese der gewünschten markierten Carotine durchzuführen.

Vor kurzem haben White et al. [98] eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit einer Ester-Brücke von 3 Atomen beschrieben. Sie haben dabei als Dienophil ein reaktiveres Maleinsäurederivat verwendet und konnten die Elektrocyclisierung bereits in siedendem Xylol durchführen. So erreichten sie eine Ausbeute von 40%.

IV. VERDANKUNGEN

Ich möchte allen herzlich danken, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, insbesondere

Herrn Gérald Werner für seine experimentelle Mitarbeit; er hat mit viel Geschick die Abbaureaktionen an Dehydroabietinsäure durchgeführt.

Herrn Michael Thunman für die experimentelle Mitarbeit am Ende der Dissertation.

Herrn Dr. K. Noack und Herrn Dr. H. Mayer von der Firma Hoffmann-La Roche für die Messung der Tieftemperatur-CD. -Spektren.

Herrn Dr. E. Bartholdi von der Spectrospin AG für die Aufnahme der ^2H -NMR. -Spektren.

Herrn Prof. Dr. K. Grob für mannigfache Hilfe bei der Gaschromatographie.

Herrn Prof. Dr. G. Wagnière und Herrn A. Meier für die Messung von CD. -Spektren.

Herrn Prof. Dr. W.v. Philipsborn und seinen Mitarbeitern für die Messung von NMR. -Spektren.

Herrn Prof. Dr. M. Hesse und seinem Team für die Aufnahme von Massenspektren.

Herrn H. Frohofer und seinen Mitarbeiterinnen für die gewissenhafte Ausführung der Analysen, IR. -Spektren und Drehwertbestimmungen.

Allen Kolleginnen und Kollegen in unserer Carotingruppe, Dr. R. Buchecker, P.A. Bütikofer, Dr. H. Cadosch, Dr. W. Eschenmoser, A. Haag, A. Hofer, F. Isenring, E. Märki, U. Marti, H. Meier, N. Vergos, G. Werner und A. Zumbrunn für Diskussionen, Anregungen und Kritik.

Frau H. Bild für die sorgfältige Reinschrift dieser Arbeit.

V. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

- SPEKTREN: UV./VIS.: Spektrometer Beckman Acta III und Modell 25, sowie Perkin Elmer 552 und 555. Optische Drehung: Zeiss LEP A2-Spektrometer. CD.: Roussel-Jouan Dichrograph II, Modell 185 (A); Jasco J 500-C (B); Typ A modifiziert (Hoffmann-La Roche & Co., Ltd., Basel), genaue Angaben in [65] (C). IR.: Spektrometer Perkin Elmer 257 und 297 (NaCl-Optik). ^1H -NMR.: Varian XL-200, XL-100-15, je für Puls-Fourier-Spektren, Varian HA-100, EM-390 (90 MHz.) oder Varian T-60 Spektrometer. ^2H -NMR.: Bruker WH 400 Spektrometer (61,4 MHz.). ^{13}C -NMR.: Varian XL-100-15 Spektrometer (25,2 MHz.). MS.: CEC Typ 21-110 B (A); Varian MAT 711 (B); Varian 112 S (C) Spektrometer (je 70 eV, 8 kV, Direkteinlass).
- SPEKTRALDATEN: UV./VIS. (Lösungsmittel): λ_{max} in nm (ϵ (quantitative Spektren), E_{rel} (qualitative Spektren)). CD. (Gerätetyp) (Lösungsmittel): λ_{max} (positiv, negativ), in nm ($\Delta\epsilon$). IR. (Lösungsmittel): Hauptbanden in cm^{-1} , s = stark, m = mittel, w = schwach. ^1H -NMR. (Lösungsmittel) (Messfrequenz): δ in ppm, TMS = 0 (Multiplizität, Kopplungskonstante J in Hz., Anzahl Protonen, Zuordnung). ^2H -NMR. (Lösungsmittel) (Messfrequenz): δ in ppm, d_{12} -TMS = 0 (Multiplizität, Anzahl Protonen, Zuordnung). ^{13}C -NMR. (Lösungsmittel) (Messfrequenz): δ in ppm, TMS = 0 (Zuordnung). MS. (Gerätetyp): m/z (Zuordnung, rel. Intensität in %).
- CHROMATOGRAPHIE: Analytische Dünnschichtchromatographie (DC.): Fertigfolien Kieselgel-Polygram Sil N-HR/UV₂₅₄, Schichtdicke 0,2 mm (Macherey-Nagel & Co.) und Kieselgel auf Alufolie 60F₂₅₄, Schichtdicke 0,2 mm (Merck). Präparative Dünnschichtchromatographie: Glasplatten 20x20 cm, beschichtet mit Kieselgel PF₂₅₄ (Merck) oder Fertigplatten Kieselgel 60F₂₅₄, Schichtdicke 2 mm (Merck). Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck), Alox (Wölm Pharma GmbH & Co.,

neutral), MgO Ph.H.V. und Celite Hyflo Super Cel (je Dr. Bender & Dr. Hobein AG., Zürich). Analytische Gaschromatographie (GC.): Carlo Erba Fractovap, Modell GI, Typ AID mit Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas; quantitative Bestimmung mit elektronischem Supergrator 2 (Columbia Scientific Industries (Infotronics)); Glaskapillarkolonnen nach Prof. K. Grob [99]; Typen: HB: HB 5100 + KOH, Länge = 30 m, $\varnothing$ = 0,4 mm; SE 52: SE 52, Länge = 20 m, $\varnothing$ = 0,25 mm; Angabe der Chromatogramme: (Kolonnentyp) a/b^o, c atm, RZ. = e Min. (a = Kolonnentemperatur, b = Injektortemperatur, c = Kolonnenströmungsdruck, e = Retentionszeit).

- SCHMELZPUNKTE: Apparat nach Dr. Tottoli; Werte sind, sofern nichts anderes erwähnt ist, unkorrigiert.
- OZONOLYSE: Welsbach Ozonisator Modell T-23.
- REINHEIT DER VERWENDETEN CHEMIKALIEN: Chemikalien der Qualitäten puriss. bzw. purum wurden normalerweise ohne weitere Reinigung eingesetzt, technische Qualitäten nach üblichen Methoden gereinigt. Alle Lösungsmittel, die nicht puriss. Qualität besaßen, wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf üblichen, zusätzlichen Reinigungsverfahren unterzogen.
- Zusätzlich zu den bisher beschriebenen und den allgemein gebräuchlichen werden folgende Abkürzungen verwendet:

RT. = Raumtemperatur

THF = Tetrahydrofuran

proz. = prozentig

DMSO = Dimethylsulfoxid

ges. = gesättigt

rac. = racemisch

2. Undeuterierte Modell- und Vergleichssubstanzen

Homo- ϵ -cyclogeraniumsäure-methylester (d₀-19) (racemisch) wurde aus Citral über ϵ -Cyclogeraniumsäure [100] und anschliessende Homologisierung [42] erhalten.

ϵ - und β -C₁₄-Aldehyd (die undeuterten, racemischen Analoga zu 35, 36), sowie das entsprechende γ -Isomere wurden durch Darzens-Reaktion aus den jeweiligen Iononen erhalten; dabei wurde für das ϵ - und γ -Isomere nach [101] verfahren und anschliessend nach [102] isomerisiert. Das β -Isomere erhielten wir in einem Einstufenverfahren nach [102]. γ -Ionon haben wir von Prof. O. Jeger (ETH Zürich) geschenkt erhalten (50proz. im Ionongemisch) und reinigten es an einer Spaltrohrkolonne (Fischer HMS 300).

ϵ -, β - und γ -C₁₄-Aethylester (die undeuterten, racemischen Analoga zu 28, 29, 30) erhielten wir aus den entsprechenden C₁₄-Aldehyden durch Oxydation mit MnO₂ in Gegenwart von HCN und Aethanol nach [103].

Aus diesen Modellsubstanzen haben wir folgende Verbindungen zunächst undeutert und racemisch hergestellt, bevor wir sie dann nach den so ausgearbeiteten Verfahren aus den deuterten Abbauprodukten von Dehydroabietinsäure synthetisierten: 19, 22, 25, 28 bis 39, 43 bis 45, 48 bis 59.

3. Abbau von (+)-Dehydroabietinsäure (8)¹⁾

3.1. (+)-Dehydroabietinsäuremethylester (10)

Ca. 400 gr Dehydroabietinsäure (8) (roh, ICN-Pharmaceuticals) wurden zur Reinigung nach [34] in 12-Stellung sulfoniert, kristallisiert, anschliessend wieder desulfoniert und mit CH_2N_2 verestert. Dabei resultierten 78,5 gr reiner Dehydroabietinsäuremethylester (10). Gleichzeitig waren noch 12,5 gr reiner Dehydroabietinsäuremethylester (Hercules Powder Company, Wilmington, Delaware) vorrätig.

3.2. 18-Hydroxy-18,18-d₂-dehydroabietan (11)

31,4 gr (0,100 Mol) 10, gelöst in 60 ml absolutem Aether, wurden zu 2,6 gr (0,062 Mol) LiAlD_4 (ca. 20% Ueberschuss) in 160 ml Aether unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Anschliessend wurde 18 Std. am Rückfluss gekocht. Da eine hydrolysierte Probe nach GC. immer noch ca. 1,1% Edukt aufwies, wurden bei Raumtemperatur noch 130 mg (0,0031 Mol) LiAlD_4 hinzugefügt und weitere 7 Std. am Rückfluss gekocht. Nun wurde auf 0° gekühlt, ca. 12 ml Essigsäureäthylester und anschliessend ca. 100 ml 2N HCl langsam zugetropft. Nach Zugabe von 100 ml Aether wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal ausgeäthert, die vereinigten Aetherphasen mit Sole neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Aether abgedampft. Nach dem Trocknen bei 100°/15 mm und anschliessend am Hochvakuum bei 50-60° (30 Min.) resultierten 28,8 gr (0,10 Mol), 100%, 11. Insgesamt wurden 82 gr des Alkoholes 11 hergestellt; er liess sich in kleinerer Menge im Kugelrohr bei 130-150°/10⁻⁴ Torr destillieren.

¹⁾ Die Vorschriften 3.2. und 3.7. stellen eine schlichte Vergrösserung der in [33] erarbeiteten Verfahren dar; 3.3., 3.6. und 3.9. sind gegenüber [33] bei Verwendung der gleichen Reagenzien modifiziert; bei den Vorschriften 3.4. und 3.8. wurden neue Verfahren und Reagenzien verwendet. Vorschrift 3.5. entstammt [33].

IR. (CCl_4): 3640m, 2960s, 2940s, 2870m, 2200w, 2100w, 1500m, 1460m, 1385m, 1365m, 1105s.

$^1\text{H-NMR}$. (CCl_4) (60 MHz.): 0,72 und 1,07 (je s, je 3H, CH_3 (19) und CH_3 (20)); 1,085 (d, $J_{15/16,17}=7$, 6H, CH_3 (16), (17)); 1,30 bis 2,20 (10H, CH_2 (1), (2), (3), (6), H-C(5), OH)); 2,80 bis 2,95 (m, 3H, CH_2 (7), H-C(15)); 6,60 bis 7,00 (m, 3H, H-C(11), (12), (14)).

MS. (B): 288(M^+ , 15), 285(7), 273(50), 255(100), 185(29), 173(50), 159(50).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{D}_2\text{O}$ Ber. C 83,28 (H+D) als H 10,56 H 9,78 D/(H+D) 6,66%
(288,46) Gef. C 83,09 (H+D) als H 10,85 H 9,85 D/(H+D) 6,60%

3.3. 18-Bromo-18,18- d_2 -dehydroabietan (12)

Zu einer Lösung von 18,55 gr (0,104 Mol) N-Bromosuccinimid in 200 ml absolutem THF wurden 27,4 gr (0,104 Mol) Triphenylphosphin in 100 ml abs. THF so zugetropft, dass die Innentemperatur nie über 38° stieg; anschliessend wurde eine Lösung von 9 gr (0,0312 Mol) 11 in 30 ml abs. THF zugetropft und 17 Std. am Rückfluss gekocht. Nun wurde eine Probe entnommen, mit Aether verdünnt, mit verdünnter Thiosulfatlösung und Sole gewaschen und im GC. analysiert: ca. 10% Bromid. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden nun weitere 6,2 gr (0,035 Mol) festes N-Bromosuccinimid hinzugefügt und die Lösung weitere 4,5 Std. am Rückfluss gekocht. Eine weitere, wie oben entnommene Probe zeigte nun im GC. 97% Bromid 12 an. Zur Aufarbeitung wurde nach dem Abkühlen mit 100 gr SiO_2 versetzt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der dabei resultierende feste braune Rückstand wurde nun auf eine nassgefüllte Säule (100 gr Kieselgel, Hexan) gegeben und mit 3 l Hexan eluiert. Das Eluat wurde eingedampft. Anschliessend wurde in einem grossen Kugelrohr bei $60-70^\circ/10^{-2}$ Torr das bei der obigen Reaktion aus dem THF gebildete 1,4-Dibrombutan abdestilliert. Als Rückstand blieben 10,2 gr (0,0291 Mol), 93%, 12, das in farblosen

Kristallen erstarrte. Gesamthft wurden ca. 75 gr 12 in Ausbeuten zwischen 70 und 95% hergestellt (Verfolgung der Reaktion unbedingt nötig, nicht exakt reproduzierbar). Zur Charakterisierung liess sich 12 im Kugelrohr destillieren, Sdp. $120-130^{\circ}/10^{-4}$ Torr, und aus Methanol kristallisieren, Smp. 62° .

IR. (CCl_4): 3000m, 2960s, 2930s, 2860m, 2260w, 2180w, 1500m, 1460m, 1380m, 1360w, 1100m, 1060w, 960w.

$^1\text{H-NMR}$. (CCl_4) (60MHz.): 1,05 und 1,17 (je s, je 3H, CH_3 (19),(20)); 1,17 (d, $J_{15/16,17}=7$, 6H, CH_3 (16),(17)); 1,30 bis 2,60 (m, 9H, CH_2 (1),(2),(3),(6), H-C(5)); 2,60 bis 3,00 (m, 3H, CH_2 (7), H-C(15)); 6,73 bis 7,10 (m, 3H, H-C(11),(12),(14)).

MS. (B): 352(M^+ , 21), 350(M^+ , 21), 337(100), 335(100), 255(96), 159(70).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{D}_2\text{Br}$	Ber. C 68,37	(H+D) als H 8,38	Br 22,74%
(351,36)	Gef. C 68,44	(H+D) als H 8,16	Br 22,55%

3. 4. (4R)-18,18,18-d₃-Dehydroabietan (13)

Zu 100 ml einer 1 M Lösung von $\text{Li}(\text{Et})_3\text{BD}$ in THF wurden unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss 16,7 gr (0,0476 Mol) Bromid 12 in 70 ml abs. THF zugetropft und anschliessend 72 Std. am Rückfluss gekocht. Der Reaktionsablauf liess sich gaschromatographisch verfolgen; nach 72 Std. betrug die Eduktmenge noch ca. 1%. Nun wurden unter Eiskühlung 100 ml 2N HCl zugetropft, anschliessend mehrmals mit Aether extrahiert, die vereinigten Aetherphasen mit Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Aether abgedampft. Nach dem Trocknen bei $70^{\circ}/15$ mm resultierten 11,7 gr (0,0429 Mol), 90%, eines farblosen Oeles, Sdp. $110-130^{\circ}/10^{-4}$ Torr (Kugelrohr). Gesamthft wurden 45 gr 13 hergestellt.

UV. (Aethanol): 277(645), 268(616), 223(3880).

CD. (A) (Aethanol): 225 (+1, 60).

IR. (CCl_4): 2990m, 2960s, 2920s, 2860m, 2840m, 2200m, 2060m, 1610m, 1500s, 1460m, 1440m, 1380s, 1360m, 1065m, 1055m, 885m.

$^1\text{H-NMR}$. (CCl_4) (60MHz.): 0,96 und 1,20 (je s, je 3H, CH_3 (19),(20)); 1,25 (d, $J_{15/16,17}=7$, 6H, CH_3 (16),(17)); 1,25 bis 2,50 (m, 9H, CH_2 (1),(2),(3),(6),H-C(5)); 2,60 bis 3,00 (m, 3H, CH_2 (7),H-C(15)); 6,75 bis 7,15 (m, 3H,H-C(11),(12),(14)).

MS. (B): 273(M^+ ,18), 258(100), 255(19), 185(64), 173(53), 159(99).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{D}_3$	Ber. C 87,84 (H+D) als H 11,18%
(273,47)	Gef. C 87,72 (H+D) als H 11,15%

3.5. Reduktion des Bromides 12 über die Grignardverbindung

Unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss wurden 1,350 gr (0,0556 Mol) im Hochvakuum sublimiertes Mg mit einem Kristall Jod und anschliessend etwas abs. Aether versetzt und darauf 11,3 gr (0,0332 Mol) Bromid 12 in 60 ml abs. Aether langsam zugetropft. Die Reaktion sprang leicht an. Anschliessend wurde während 2 Std. am Rückfluss gekocht und 14 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nun wurden langsam 15 ml D_2O zugetropft, wobei eine erstaunlich schwach exotherme Reaktion beobachtet wurde; anschliessend wurde noch 1 ml D_2SO_4 in 5 ml D_2O , dann zusätzliche 30 ml 2N H_2SO_4 zugetropft und so lange gerührt, bis alles Mg oxydiert war. Nun wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch dreimal ausgeäthert, die vereinigten Aetherphasen mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Aether im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert: dabei resultierten bei $110-130^\circ/10^{-4}\text{Torr}$ 3,940 gr (0,0145 Mol) 13, 45%; zurück blieb ein glasiger Rückstand, der beim Kratzen kristallisierte und sich aus Diisopropyläther umkristallisieren liess, Smp. $150-151^\circ$, 3,70 gr (0,00683 Mol), 42,5%, 14:

UV. (Aethanol): 275(182), 269(204), 216(2040).

CD. (A) (Aethanol): 209 (+0, 261).

IR. (CCl_4): 3000m, 2960s, 2930s, 2870m, 2200w, 2100w, 1500m, 1460m, 1385m, 1365m, 885w.

$^1\text{H-NMR}$. (CCl_4) (60 MHz.): 0,90 und 1,17 (je s, je 6H, CH_3 (19),(19'), (20),(20')); 1,17 (d, $J=7$, 12H, CH_3 (16),(16'), (17),(17')); 1,20 bis 2,50 (m, 18H, CH_2 (1),(1'), (2),(2'), (3),(3'), (6),(6'), H-C(5),(5')); 2,70 bis 3,00 (m, 6H, CH_2 (7),(7'), H-C(15),(15')); 6,70 bis 7,10 (m, 6H, H-C(11),(11'), (12),(12'), (14),(14')).

MS. (B): 542(M^+ , 17), 527(40), 256(18), 185(42), 173(100).

$\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{D}_4$	Ber. C 88,49 (H+D) als H 10,85%
(542,91)	Gef. C 88,37 (H+D) als H 11,03%

3.6. (4R)-18,18,18- d_3 -7-Keto-dehydroabietan (15)

Zu 5,2 gr (0,0190 Mol) d_3 -Dehydroabietan (13) in 380 ml Aceton wurden unter Rühren 152 ml Jones Reagens [37] innert 5 Min. so zuge-
tropft, dass die Innentemperatur nicht über 35° anstieg. Nun wurde
50 Min. bei $26-28^\circ$ Innentemperatur gerührt, dann auf 1 l halbkonzent-
rierte NaCl-Lösung gegossen und 3 mal mit 250 ml Aether extrahiert;
die vereinigten Aetherphasen wurden mit Sole gewaschen, über MgSO_4
getrocknet und der Aether im Vakuum abgedampft. Nach dem Trock-
nen bei $70^\circ/15$ mm resultierten 5,2 gr (0,0181 Mol), 95%, kristallines
 d_3 -7-Keto-dehydroabietan (15), das für die weitere Synthese rein genug
war. Auf diese Weise wurden insgesamt 44 gr 15 hergestellt. Zur
Charakterisierung wurde 15 an Alox (Akt.II) mit Pentan/Aether (95:5)
chromatographiert und anschliessend aus Aethanol umkristallisiert,
Smp. $89-90^\circ$.

UV. (Aethanol): 303(2200), 255(11'500), 214(20'400).

CD. (A) (Aethanol): 326 (+3,86), 296 (-3,42), 252 (-3,64).

IR. (CCl₄): 2960s, 2920s, 2870m, 2850m, 2210w, 2060w, 1685s, 1610m, 1490m, 1460m, 1380m, 1300m, 1250m, 1195m.

¹H-NMR. (d₆-Benzol) (100 MHz.): 0,73 und 0,98 (je s, je 3H, CH₃(19), (20)); 1,11 (d, J_{15/16,17}=7, 6H, CH₃(16),(17)); 1,20 bis 1,70 (m, 5H, ein H-C(1), CH₂(2),(3)); 1,55 (dxd, J_{6a/5a}=6, J_{6β/5a}=12, 1H, Ha-C(5)); 2,03 (dxm, J=14, 1H, ein H-C(1)); 2,45 (dxd, J_{6a/6β}=18, J_{5a/6β}=12, 1H, Hβ-C(6)); 2,63 (dxd, J_{6β/6a}=18, J_{5a/6a}=6, 1H, Ha-C(6)); 2,72 (Septett, 1H, J=7, H-C(15)); 7,06 (d, J_{12/11}=8, 1H, H-C(11)); 7,18 (dxd, J_{11/12}=8, J_{14/12}=2, 1H, H-C(12)); 8,23 (d (nicht aufgelöst), 1H, H-C(14)).

MS. (A): 287(M⁺, 33), 272(100), 230(33), 201(42), 199(55), 187(46).

C₂₀H₂₅D₃O Ber. C 83,57 (H+D) als H 9,93 H 8,76 D/H+D 10,7%
(287,45) Gef. C 83,35 (H+D) als H 9,98 H 8,99 D/H+D 10,4%

3.7. 2- [(1'S,2'S,6'R)-2',6'-Dimethyl-2'-(2''-hydroxy-4'''-(2'''-propyl))-phenyl-6'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-essigsäure-methylester (17).

Zu 120 ml trockenem CH₂Cl₂ wurden unter Eiskühlung 21,72 ml Tri-fluoressigsäureanhydrid, 16,8 ml 90proz. H₂O₂ und 25,2 gr Na₂HPO₄ zugegeben. Nun wurden bei einer Innentemperatur von 3-6° 6 gr (0,0209 Mol) der 7-Keto-Verbindung 15 in 120 ml trockenem CH₂Cl₂ zugegeben. Anschliessend wurde noch 3 Std. bei 0-5° gerührt, dann mit CHCl₃ versetzt und die org. Phase fünfmal mit Sole/H₂O (1:1) gewaschen (bis zur Neutralreaktion und negativem KJ-Test), über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nach kurzem Trocknen am Hochvakuum resultierten 6,8 gr 16 als Oel (IR. (CCl₄): 1750, 1150), das direkt zu 17 weiter verarbeitet wurde; obige 6,8 gr 16 wurden in 200 ml CH₃OH gelöst, mit einem Tropfen konz. HCl versetzt und 70 Min. am Rückfluss gekocht. Der nach

dem Abkühlen und Abdampfen des Methanols im Vakuum verbliebene Rückstand wurde in Aether aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lösung und Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Aether im Vakuum abgezogen. Dabei resultierten 6,4 gr Oel, das an 100 gr Alox (Akt. II) mit Aether chromatographiert wurde. So ergaben sich 4,4 gr (0,0131 Mol), 63%, kristallines 17. Insgesamt wurden 20 gr Phenol 17 hergestellt. Es liess sich zur Charakterisierung aus Methanol umkristallisieren, Smp. 132-134°.

UV. (Aethanol): 283(2300), 277(2200), 222(7100) (Schulter), 210(10'000).

CD. (A) (Aethanol): 280 (+2,52), 274 (+2,64), 230 (+6,78).

IR. (CCl_4): 3410s, 2960s, 2920s, 2870m, 2850m, 2210w, 2060w, 1720s, 1615m, 1570w, 1460m, 1440s, 1420s, 1385s, 1365s, 1315s, 1285s, 1230s, 1195s, 1175s.

$^1\text{H-NMR}$. (d_6 -Benzol) (100 MHz.): 0,97 und 1,40 (je s, je 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$ (2'), (6')); 1,22 (d, $J=7$, 6H, CH_3 (1'''), (3''')); 1,45 bis 2,00 (m, 6H, CH_2 (3'), (4'), (5')); 2,23 (d, $J=5$, 2H, CH_2 (2)); 2,75 (Septett, $J=7$, 1H, $\text{H-C}(2''''))$; 3,09 (s, 3H, CH_3 des Esters); 3,61 (t, $J=5$, 1H, $\text{H-C}(1''))$; 6,65 (dxd, $J_{6'',1'}/_{5'',1'}=8$, $J_{3'',1'}/_{5'',1'}=2$, 1H, $\text{H-C}(5''))$; 6,73 (d, $J_{5'',1'}/_{3'',1'}=2$, 1H, $\text{H-C}(3''))$; 7,16 (d, $J_{5'',1'}/_{6'',1'}=8$, 1H, $\text{H-C}(6''))$; 7,48 (s, 1H, OH(verschwindet bei Zugabe von D_2O)).

MS. (B): 335(M^+ , 41), 317(5), 304(9), 303(20), 276(3), 275(12), 260(57), 163(100), 147(60).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{D}_3\text{O}$	Ber.	C 75,18	(H+D) als H 9,71%
(335,49)	Gef.	C 74,96	(H+D) als H 9,89%

3. 8. 2-[(1'S, 2'S, 6'R)-2'-Carboxy-2', 6'-dimethyl-6'-trideuterio-methyl-cyclohexyl]-essigsäure-methylester (18)

335 mg (0,001 Mol) Phenol 17 wurden in 140 ml Aceton puriss. vorge-

legt, dann 3,35 gr MgSO_4 und 3,35 gr KMnO_4 zugefügt und genau 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nun wurden je 50 ml H_2O und Aether hinzugefügt und in der Kälte 10 ml ca. 5N HCl und 6,6 gr NaHSO_3 in 20 ml H_2O so zugegeben, dass die Lösung immer sauer blieb. Am Ende resultierten 2 farblose Phasen. Nach Zugabe von ca. 200 ml H_2O wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal ausgeäthert, die vereinigten Aetherphasen mit Sole neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Aether abgedampft. So resultierten roh 335 mg Oel. In 14 analogen Ansätzen wurden total 4,77 gr (0,0142 Mol) Phenol 17 umgesetzt und die dabei angefallenen Rohprodukte vereinigt. Sie wurden gesamthaft an 100 gr Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol liessen sich zuerst weniger polare Nebenprodukte eluieren, anschliessend mit Toluol und 5% Aether 1,6 gr (0,00653 Mol) der Säure 18, 46%. Insgesamt wurden auf diese Weise 3,4 gr 18 hergestellt. 18 liess sich im Kugelrohr ohne Anhydridbildung destillieren, Sdp. $120-130^\circ$, 10^{-4} Torr.

IR. (CCl_4): 3400 bis 2500 breit (COOH), 2990s, 2950s, 2930s, 2870s, 2850s, 2210w, 2060w, 1745s, 1700s, 1470m, 1460m, 1440m, 1390m, 1310m, 1280m, 1265m, 1195m, 1175m, 1160m, 1110w.

$^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3) (100 MHz.): 0,99 und 1,30 (je s, je 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$, (6')); 1,35 bis 2,00 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-(3')}$, (4'), (5')); 2,10 bis 2,60 (m, 3H, H-C(1'), $\text{CH}_2(2)$, komplexes AA'B-System); 3,68 (s, 3H, CH_3 am Ester); 10,94 (s, 1H, COOH).

MS. (A): unschön, kein M^+ : 227($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 213($\text{M}^+ - \text{HOCH}_3$), 199(227-CO), 184(199- CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{D}_3\text{O}_4$	Ber.	C	63,65	(H+D)	als H	9,17%
(245,33)	Gef.	C	63,93	(H+D)	als H	8,88%

3.9. 2-[(1'S,6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-essigsäure-methylester (19)

2-[(6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-essigsäure-methylester (20)

2-[(1'S,2'R)-2'-Methyl-6'-methylen-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-essigsäure (21b), -methylester (21a)

Zu einer Lösung von 473,6 mg $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (15% HOAc) in 30 ml absolutem Benzol (Pyrex-Gefäss, magnetisch gerührt) wurden 223 mg ($0,91 \times 10^{-3}$ Mol) der Säure 18 in 5 ml absolutem Benzol zugegeben und die Lösung anschliessend während 15 Min. mit N_2 gespült. Nun wurde 12 Min. bei $10-15^\circ$ mit einer Hg-Hochdrucklampe (150 W) bestrahlt; dabei bildete sich ein weisser, flockiger Niederschlag. Nun wurde Aether hinzugefügt, mit Wasser versetzt und das Zweiphasengemisch über Hyflo filtriert. Die organische Phase wurde zweimal mit H_2O , zweimal mit halbkonzentrierter NaHCO_3 -Lösung und anschliessend mit Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand enthielt laut GC. 33,4% 19, 11,0% 20 und 55,5% 21a und wurde direkt an einer Kieselgelfertigsäule mit Benzol und 2,8 atm Ueberdruck (Ismatec-Pumpe, Brechungsindexdetektor) chromatographiert. Dabei resultierten 28 mg ($0,141 \times 10^{-3}$ Mol) 15,5% GC.reines 19, Sdp. $100-120^\circ$, 15 Torr, eine Zwischenfraktion mit ca. gleich grossen Mengenteilen 19, 20 und 21a und 32 mg ($0,161 \times 10^{-3}$ Mol) 17,7% eines Gemisches von 20 (14,8%) und 21a (85,2%), Sdp. $100-120^\circ$, 15 Torr. Insgesamt wurden 3,4 gr 18 in Ansätzen von 200 bis 600 mg umgesetzt; dabei variierte das Verhältnis 19:21a:20 in einem Bereich von 1:1,4-1,6:0,3-0,4 (GC.). Es resultierten 400 mg reines 19, 420 mg Gemisch 20/21a (12:88 (GC.)) und Mischfraktionen 19, 20, 21a. Das Gemisch 20/21a liess sich analytisch an einer präparativen Platte (25 gr Kieselgel, 2,5 gr AgNO_3) mit Diisopropyläther/Pentan (1:5) auftrennen. 21a wurde anschliessend zu 21b verseift.

19:

GC. (HB): 113/180⁰, 0, 3, 6, 22.

$[\alpha]_D^{22} = -76,6^0$ (c=0,966, CHCl₃).

¹H-NMR. (CCl₄) (100 MHz.): 0,86 (s, 3H, CH₃-C(6')); 1,10 bis 1,60 (m, 2H, CH₂(5')); 1,67 (d, J=2, 3H, CH₃-C(2')); 1,80 bis 2,05 (m, 2H, CH₂(4')); 2,10 bis 2,40 (quasi s bei 2,22, 3H, H-C(1'), CH₂(2)); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 5,30 (m, 1H, H-C(3')).

20:

GC. (HB): 113/180⁰, 0, 3, 6, 37.

$[\alpha]_D^{24} = 0^0$ (c=0,250, Hexan).

21a:

GC. (HB): 113/180⁰, 0, 3, 6, 60.

¹H-NMR. (CCl₄) (100 MHz.): 0,80 (s, 3H, CH₃-C(2')); 1,00 bis 1,70 (m, 4H, CH₂(3'), (4')); 1,80 bis 2,30 (m, 2H, CH₂(5')); 2,30 bis 2,60 (m, quasi s bei 2,36, 3H, H-C(1'), CH₂(2)); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 4,54 und 4,70 (je s, je 1H, CH₂-C(6')).

21b:

farbloses Oel, Sdp. 130-150⁰, 0,05 Torr.

$[\alpha]_D^{24} = +11,7^0$ (c=2,086, Aethanol).

¹H-NMR. (CCl₄) (60 MHz.): 0,80 (s, 3H, CH₃-C(2')); 1,00 bis 1,70 (m, 4H, CH₂(3'), (4')); 1,90 bis 2,30 (m, 2H, CH₂(5')); 2,38 (s, 3H, H-C(1'), CH₂(2)); 4,60 und 4,72 (je s, je 1H, CH₂-C(6')); 6,43 (s, 1H, COOH).

4. Aufbau C₁₁ → C₁₄

4.1. 2-[(1'S, 6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-aethan-1-ol (22)

2-[(6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-aethan-1-ol (23)

2-[(1'S, 2'R)-2'-Methyl-6'-methylen-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-aethan-1-ol (24)

Unter N₂ und Kühlung im Wasserbad wurden zu 250 mg (1,26x10⁻³ Mol) 19 in 30 ml absolutem Aether langsam 160 mg LiAlH₄ zugegeben und anschliessend 40 Min. am Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung zuerst 3 ml Essigsäureäthylester, anschliessend 0,5N HCl langsam zugetropft, die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Aether ausgezogen, die vereinigten Aetherphasen mit 0,1N HCl, H₂O und Sole gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, der Aether abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert; so resultierten 205 mg (1,20x10⁻³ Mol), 95%, 22 als farbloses Öl, Sdp. 130-150°/15 Torr. In analoger Weise wurden 31,5 mg eines Gemisches 22, 23, 24 und 280 mg 23, 24 (12:88 (GC.)) hergestellt.

22:

GC. (SE 52): 110/170°, 0,5, 4, 6.

[α]_D²⁴ = -107,1° (c=0,717, Aethanol).

¹H-NMR. (CCl₄) (100 MHz.): 0,90 (s, 3H, CH₃-C(6')); 1,20 bis 1,80 (m, 4H, CH₂(2),(5')); 1,70 (s, 3H, CH₃-C(2')); 2,0 (m, 3H, H-C(1'), CH₂(4')); 2,85 (s, 1H, OH); 3,57 (t, J=7, 2H, CH₂(1)); 5,26 (s (breit), 1H, H-C(3')).

23, 24 (12:88):

GC. (SE 52): 110/170°, 0,5, 4,1(24); 4,9(23).

[α]_D²² = +8,7° (c=2,980, Aethanol); Korrektur für 24 (23 praktisch inaktiv): +9,9°.

$^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$ (90 MHz.): 0,85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')(\underline{24})$); 1,00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')(\underline{23})$); 1,2 bis 1,9 (m, 7H, $\text{CH}_2(2), (3'), (4'), \text{OH}(\underline{24})$; 8H $\text{CH}_3\text{-C}(2'), \text{CH}_2(4'), (5'), \text{OH}(\underline{23})$); 1,9 bis 2,4 (m, 3H, $\text{H-C}(1'), \text{CH}_2(5')(\underline{24})$; 4H, $\text{CH}_2(2), (3')(\underline{23})$); 3,3 bis 3,7 (m, je 2H, je $\text{CH}_2(1)$); 4,58 und 4,71 (je m, je 1H, $\text{CH}_2\text{-C}(6')(\underline{24})$).

4.2. 2-[(1'S, 6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-acetaldehyd (25)

Zu 3 gr polymer gebundenem Carbodiimid nach Weinschenker et al. [47] (max. 3,5 mMol Carbodiimid pro gr), aufgeschlämmt in 35 ml abs. Benzol wurden 40 ml abs. DMSO, 20 Tropfen Pyridin und 15 Tropfen Trifluoressigsäure zugegeben und anschliessend 205 mg ($1,20 \times 10^{-3}$ Mol) Alkohol 22 in 5 ml Benzol hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 21 Std. unter Argon gerührt und, da im GC. einer aufgearbeiteten Probe immer noch Edukt zu finden war, mit weiteren 4 gr polymer gebundenem Carbodiimid versetzt und weitere 18 Std. gerührt. Das Polymer wurde nun abfiltriert, reichlich mit Benzol und Hexan gewaschen, die vereinigten Waschlösungen viermal mit viel Wasser und zweimal mit Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert; dabei resultierten 175 mg ($1,03 \times 10^{-3}$ Mol), 86%, 25 als farbloses Oel, Sdp. $110\text{-}130^\circ/15$ Torr.

GC.(SE 52): $110/180^\circ, 0,5, 3,11$.

$[\alpha]_D^{23} = -92,1^\circ$ (c=0,370, Aethanol).

$^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$ (60 MHz.): 0,82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')$); 1,0 bis 1,5 (m, 2H, $\text{CH}_2(5')$); 1,63 (s (breit), 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$); 1,8 bis 2,1 (m, 3H, $\text{H-C}(1'), \text{CH}_2(4')$); 2,32 (s (breit), 2H, $\text{CH}_2(2)$); 5,33 (s (breit), 1H, $\text{H-C}(3')$); 9,78 (t, $J=1$, 1H, $\text{H-C}(1)$).

4.3. 2- [(6'R)-2', 6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl] -acetyldehyd (26)

2- [(1'S, 2'R)-2' -Methyl-6' -methylen-2' -trideuteriomethyl-cyclohexyl] -acetyldehyd (27)

616 mg ($1,64 \times 10^{-3}$ Mol) Pyridinium-dichromat [49] wurden in 100 ml trockenem CH_2Cl_2 aufgeschlämmt, mit einer Lösung von 183,6 mg ($1,07 \times 10^{-3}$ Mol) des Isomerengemisches 23, 24 (12:88) in 5 ml CH_2Cl_2 versetzt und 19 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von 200 ml Hexan wurde über eine kurze Kieselgelsäule (3,1x4,5cm) filtriert, reichlich mit Aether nachgewaschen und die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer vorsichtig eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert; dabei resultierten 161,2 mg ($0,954 \times 10^{-3}$ Mol), 89%, Gemisch 26, 27 als farbloses Oel, Sdp. 110 bis 130°/15 Torr. Insgesamt wurden 238 mg des Gemisches 26, 27 und 28 mg eines Gemisches 25, 26, 27 hergestellt.

26, 27 (12:88)

GC. (SE 52): 110/160°, 0,5, 3,26 (27); 3,43 (26).

$[\alpha]_D^{22} = +28,3^\circ$ (c=1,500, Aethanol); Korrektur für 27 (26 praktisch inaktiv): $+32,2^\circ$.

$^1\text{H-NMR.}$ (CCl_4) (90 MHz.): 0,78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')(\text{27})$); 0,96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')(\text{26})$); 1,2 bis 1,8 (m, 4H, $\text{CH}_2(3'), (4')(\text{27})$; 7H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$, $\text{CH}_2(4'), (5')(\text{26})$); 1,8 bis 2,35 (m, 2H, $\text{CH}_2(5')(\text{27})$; 2H, $\text{CH}_2(3')(\text{26})$); 2,40 (m, 3H, $\text{CH}_2(2), \text{H-C}(1')(\text{27})$); 3,0 (s (breit), 2H, $\text{CH}_2(2)(\text{26})$); 4,50 und 4,78 (je s (breit), je 1H, $\text{CH}_2\text{-C}(6')(\text{27})$); 9,40 (t, $^3J=1,5$, 1H, $\text{H-C}(1)(\text{26})$); 9,53 (t, $^3J=1,5$, 1H, $\text{H-C}(1)(\text{27})$).

4. 4. 2-Methyl-4 [(1'S, 6'R)-2', 6' -dimethyl-6' -trideuteriomethyl-2' -cyclohexenyl] -2-(E)-buten-carbonsäure-äthylester (28)
2-Methyl-4 [(6'R)-2', 6' -dimethyl-6' -trideuteriomethyl-1' -cyclohexenyl] -2-(E)-buten-carbonsäure-äthylester (29)
2-Methyl-4 [(1'S, 2'R)-2' -methyl-6' -methylen-2' -trideuteriomethyl-cyclohexyl] -2-(E)-buten-carbonsäure-äthylester (30)

Zu 175 mg ($1,03 \times 10^{-3}$ Mol) Aldehyd 25 in 10 ml abs. Benzol wurden 550 mg α -Carbäthoxy-äthyliden-triphenyl-phosphoran [45] in 15 ml abs. Benzol hinzugefügt unter Stickstoff 17 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Benzol am Rotationsverdampfer abgedampft und der Rückstand mehrmals mit Hexan trituriert. Die Hexanlösung wurde wiederum eingedampft und der Rückstand an 15 gr Kieselgel (2x10cm) mit Hexan/Aether (100:5) chromatographiert. Der so erhaltene Ester 28 wurde anschliessend im Kugelrohr destilliert: 214 mg ($0,846 \times 10^{-3}$ Mol), 82%, farbloses Oel, Sdp. 110-130°, 10^{-2} Torr. In analoger Weise wurden 29,1 mg eines Gemisches 28, 29, 30 und 290 mg 29, 30 (Verhältnis 12:88 (GC.)) hergestellt.

28:

GC. (SE 52): 130/180°, 0,8, 8, 26.

$[\alpha]_D^{24} = -133,2^\circ$ (c=0,680, Aethanol).

$^1\text{H-NMR. (CCl}_4\text{) (100MHz.): 0,875 (s, 3H, CH}_3\text{-C(6'))}; 1,0 \text{ bis } 1,5$
(m, 2H, CH₂(5')); 1,27 (t, J=7, 3H, Ester-CH₃); 1,66 (m, 3H, CH₃-C(2')); 1,79 (m, 3H, CH₃-C(2)); 1,85 bis 2,10 (m, 3H, H-C(1'), CH₂(4')); 2,25 (t, J=7, 2H, CH₂(4)); 4,12 (q, J=7, 2H, Ester-CH₂); 5,35 (s (breit), 1H, H-C(3')); 6,74 (txq, $J_{\text{CH}_2(4)/\text{H-C}(3)}=7$, $J_{\text{CH}_3\text{-C}(2)/\text{H-C}(3)}=2$, 1H, H-C(3)).

29, 30 (12:88):

GC. (SE 52): 130/180°, 0,8, 9,48 (29); 9,02 (30).

$[\alpha]_D^{22} = +11,7^\circ$ (c=2,060, Aethanol); Korrektur für 30 (29 quasi inaktiv): +13,3°.

$^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$ (90 MHz.): 0,87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')(\underline{30})$); ¹; 0,99 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')(\underline{29})$); 1,27 (t, $J=7$, je 3H, je Ester $\text{CH}_3(\underline{29}, \underline{30})$); 1,2 bis 1,8 (m, 4H, $\text{CH}_2(3'), (4')(\underline{30})$; 7H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$, $\text{CH}_2(4'), (5')(\underline{29})$); 1,80 (s (breit), je 3H, je $\text{CH}_3\text{-C}(2)(\underline{29}, \underline{30})$); 1,9 bis 2,4 (m, 5H, $\text{CH}_2(4), (5')$, $\text{H-C}(1')(\underline{30})$; 2H, $\text{CH}_2(3')(\underline{29})$); 2,82 (d, $^3J=7$, 2H, $\text{CH}_2(4)(\underline{29})$); 4,12 (q, $J=7$, je 2H, je Ester- $\text{CH}_2(\underline{29}, \underline{30})$); 4,51 und 4,76 (je s (breit), je 1H, $\text{CH}_2\text{-C}(6')(\underline{30})$); 6,40 (txq, $J_{\text{CH}_2(4)/\text{H-C}(3)}=7$, $J_{\text{CH}_3\text{-C}(2)/\text{H-C}(3)}=2$, 1H, $\text{H-C}(3)(\underline{29})$); 6,54 (txq, $J_{\text{CH}_2(4)/\text{H-C}(3)}=7$, $J_{\text{CH}_3\text{-C}(2)/\text{H-C}(3)}=2$, 1H, $\text{H-C}(3)(\underline{30})$).

5. Isomerisierung der C_{14} -Aethylester 28, 29 und 30 mit $\text{Rh}_2(\text{CO})_4\text{Cl}_2$
Isomerengemisch 29, 2-Methyl-4 [(1'ξ, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6' -
trideuteriomethyl-2' -cyclohexenyl] -2-(E)-buten-carbonsäure-äthyl-
ester (31) (2:1)

45,3 mg ($0,179 \times 10^{-3}$ Mol) Ester 28 wurden zusammen mit 14,5 mg ($0,0373 \times 10^{-3}$ Mol) $\text{Rh}_2(\text{CO})_4\text{Cl}_2$ und 140 µl trockenem Toluol während 96 Std. im Bombenrohr bei 116° belassen (entgast und im Hochvakuum zugeschmolzen). Anschliessend wurde an Kieselgel (1,6x11cm) mit Hexan/Aceton (98:2) chromatographiert und im Kugelrohr destilliert; Ausbeute 42,4 mg ($0,166 \times 10^{-3}$ Mol), 93,6%, Isomerengemisch 29, 31 (2:1 (GC., $^1\text{H-NMR.}$)) als farbloses Oel, Sdp. 110 bis $130^\circ/10^{-2}$ Torr. Weitere 26,1 mg Isomerengemisch 29, 31 wurden durch analoge Umsetzung des Isomerengemisches 28, 29, 30 erhalten.

GC.(SE 52): $130/180^\circ$, 0,8, 9,48(29); 8,26(31).

$^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$ (90 MHz.): 0,84 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')(\underline{31}, 1'\text{S-Isomeres})$); 0,86 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')(\underline{31}, 1'\text{R-Isomeres})$); 0,93 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')(\underline{29})$); 1,0 bis 1,5 (m, 4H, $\text{CH}_2(4'), (5')(\underline{29})$; 2H, $\text{CH}_2(5')(\underline{31})$); 1,24 (t, $J=7$, je 3H, je Ester- CH_3); 1,50 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')(\underline{29})$); 1,63 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2')(\underline{31})$); ca. 1,80 (m, je 3H, je $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,70 bis 2,10 (m,

¹) 0,99ppm: $\text{CH}_3\text{-cis-C}(2')$ in $\text{d}_0\text{-rac.-30}$.

2H, $\text{CH}_2(3')(\underline{29})$; 3H, $\text{H-C}(1')$, $\text{CH}_2(4')(\underline{31})$; 2,23 (t, $J=7$, 2H, $\text{CH}_2(4)(\underline{31})$); 2,78 (d, $J=7$, 2H, $\text{CH}_2(4)(\underline{29})$); 4,10 (q, $J=7$, je 2H, je Ester- CH_2); 5,33 (s (breit), 1H, $\text{H-C}(3')(\underline{31})$); 6,42 (txq, $J_{\text{CH}_2(4) \text{H-C}(3)}=7$, $J_{\text{CH}_3\text{-C}(2)/\text{H-C}(3)}=2$, 1H, $\text{H-C}(3)(\underline{29})$); 6,71 (txq, $J_{\text{CH}_2(4) \text{H-C}(3)}=7$, $J_{\text{CH}_3\text{-C}(2)/\text{H-C}(3)}=2$, 1H, $\text{H-C}(3)(\underline{31})$).

6. Modifizierung der C_{14} -Endstücke 28, 29, 31

- 6.1. 2-Methyl-4[(1'S,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-ol (32).
2-Methyl-4[(6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-ol (33).
2-Methyl-4[(1'ξ,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-ol (34).

Zu 125 mg LiAlH_4 in 10 ml abs. Äther wurden bei -18° 124,5 mg ($0,492 \times 10^{-3}$ Mol) Ester 28 in 7 ml abs. Äther zugetropft und anschliessend 45 Min. bei -15° bis 0° gerührt. Nun wurden 2 ml Essigester, 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung und anschliessend Wasser zugegeben, mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Äther im Vakuum abgedampft; dabei resultierten 103 mg ($0,488 \times 10^{-3}$ Mol), 99°C , 32 als farbloses Öl, Sdp. $130-150^\circ/10^{-2}$ Torr. In analoger Weise wurden 54 mg Isomerengemisch 33, 34 (2:1 (GC.)) hergestellt.

32:

GC.(SE 52): $130/180^\circ$, 0,8, 4,43.

$[\alpha]_D^{22} = -112^\circ$ ($c=0,733$, Äthanol).

$^1\text{H-NMR}$. (d_5 -Pyridin) (100 MHz.): 0,912 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(6')$); 1,0 bis 1,6 (m, 2H, $\text{CH}_2(5')$); 1,71 und 1,82 (je s, je 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ und $\text{CH}_3\text{-C}(2')$); 1,85 bis 2,10 (m, 3H, $\text{H-C}(1')$, $\text{CH}_2(4')$); 2,24 (t, $J=7$, 2H, $\text{CH}_2(4)$); 4,31 (s, 2H, $\text{CH}_2(1)$); 5,35 (s (breit), 1H, $\text{H-C}(3')$); 5,78 (t, $J=7$, 1H, $\text{H-C}(3)$).

33, 34 (2:1):

GC. (SE 52): 130/180°, 0,8, 4,43(34); 5,05(33).

d₀-33:

¹H-NMR. (CCl₄) (90 MHz.): 0,97 (s, 6H, (CH₃)₂-C(6')); 1,30 bis 1,75 (m, 4H, CH₂(4'),(5')); 1,53 (s, 3H, CH₃-C(2')); 1,67 (s, 3H, CH₃-C(2)); 1,80 bis 2,0 (m, 2H, CH₂(3')); 2,70 (d, J=7, 2H, CH₂(4)); 3,65 (s, 1H, OH); 3,83 (s, 2H, CH₂(1)); 5,15 (t, J_{CH₂(4)/H-C(3)}=7, 1H, H-C(3)).

6.2. 2-Methyl-4[(1'S, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al (35).

2-Methyl-4[(6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al (36).

2-Methyl-4[(1'ξ, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al (37).

Zu 1 gr basischem MnO₂ [60] aufgeschlämmt in 3 ml Aethylacetat wurden 103 mg (0,488x10⁻³ Mol) des Allylalkoholes 32 in 2 ml Aethylacetat hinzugefügt und 70 Min. unter Stickstoff gerührt. Nun wurden noch 0,5 gr MnO₂ hinzugefügt und nach weiteren 15 Min. über Hyflo filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert; dabei resultierten 96 mg (0,459x10⁻³ Mol), 94%, 35 als farbloses Oel, Sdp. 80-110°/10⁻² Torr. In analoger Weise wurden 53,3 mg Isomerengemisch 36, 37 (2:1 (GC.)) hergestellt.

35:

GC. (SE 52): 130/180°, 0,5, 6,95.

[α]_D²² = -132° (c=0,587, Aethanol).

¹H-NMR. (d₆-Benzol) (60 MHz.): 0,74 (s, 3H, CH₃-C(6')); 1,0 bis 1,6 (m, 2H, CH₂(5')); 1,53 und 1,69 (je s, je 3H, CH₃-C(2), CH₃-C(2')); 1,6 bis 2,0 (m, 3H, H-C(1'), CH₂(4')); 2,13 (t, J=7, 2H, CH₂(4));

5,30 (s (breit), 1H, H-C(3')); 6,15 (txq, $J_{\text{CH}_2(4)/\text{H-C}(3)}=7$, $J_{\text{CH}_3-\text{C}(2)/\text{H-C}(3)}=2$, 1H, H-C(3)); 9,20 (s, 1H, H-C(1)).

36, 37 (2:1):

GC.(SE 52): 130/195⁰, 0,5, 6,95(37); 7,82(36).

d₀-36:

¹H-NMR. (CCl₄) (90 MHz.): 1,02 (s, 6H, (CH₃)₂-C(6')); 1,56 (s, 3H, CH₃-C(2')); 1,3 bis 1,8 (m, 4H, CH₂(4'), (5')); 1,78 (m, 3H, CH₃-C(2)); 1,85 bis 2,10 (m, 2H, CH₂(3')); 3,02 (d, $J=7$, 2H, CH₂(4)); 6,20 (txm, $J=7$, 1H, H-C(3)); 9,30 (s, 1H, H-C(1)).

6.3. 2-Methyl-4[(6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al-diäthylacetal (38).

2-Methyl-4[(1'ξ, 6'R)-2', 6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-2-(E)-buten-1-al-diäthylacetal (39).

Zu 53,3 mg (0,255x10⁻³ Mol) Isomerengemisch 36, 37 (2:1) in 2 ml Triäthylorthoformiat wurde ein Gemisch aus 2 ml abs. Aethanol, 4 ml Triäthylorthoformiat und einem Stäubchen frisch im Vakuum geschmolzener p-Toluolsulfonsäure [61] zugegeben. Ueber einen Zeitraum von 4 Tagen wurde immer wieder eine Spur p-Toluolsulfonsäure in ca. 1/2 ml Triäthylorthoformiat zugegeben, bis die Acetalbildung nach GC. abgeschlossen war. Zur Aufarbeitung wurde 1 ml trockenes Pyridin zugesetzt, mit Hexan verdünnt, zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung und zweimal mit Sole gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Hochvakuum im Kugelrohr destilliert. Ausbeute 65,8 mg (0,233x10⁻³ Mol), 91%, Isomerengemisch 38, 39 (2:1 (GC.)), Sdp. 110 bis 130⁰/10⁻² Torr.

38, 39 (2:1):

GC.(SE 52): 130/200⁰, 0,8, 8,57(39); 9,56(38).

d₀-38, d₀-39 (2:1):

¹H-NMR. (CCl₄) (90 MHz.): 0,83 (s, 6H, (CH₃)₂-C(6')(d₀-39)); 0,92 (s, 6H, (CH₃)₂-C(6')(d₀-38)); 1,10 (t, J=7, alle Aethoxy-CH₃); 1,3 bis 1,7 (m, 10H, CH₃-C(2), CH₃-C(2'), CH₂(4'), (5')(d₀-38); m, 8H, CH₃-C(2), CH₃-C(2'), CH₂(5')(d₀-39)); 1,8 bis 2,0 (m, 2H, CH₂(3')(d₀-38); m, 3H, CH₂(4'), H-C(1')(d₀-39)); 2,12 (t, J=7, 2H, CH₂(4)(d₀-39)); 2,67 (d, J=7, 2H, CH₂(4)(d₀-38)); 3,1 bis 3,7 (m, alle Aethoxy-CH₂); 4,43 (s (breit), 1H, H-C(1)(d₀-38); 1H, H-C(1)(d₀-39)); 5,22 (txm, J=7, 1H, H-C(3)(d₀-38)); 5,48 (txm, J=7, H-C(3)(d₀-39)).

7. Synthese des acetylenischen Kohlenwasserstoffes 42

11', 12' -Didehydro-β-apo-11' -carotin (42)

Zu einer Lösung von 3,3 gr 3-Methyl-2-penten-4-in-yl-triphenylphosphonium-bromid (41) [43] in 50 ml DMF wurden unter Argon 1,3 ml 30proz. NaOCH₃ in CH₃OH zugegeben und anschliessend bei 0° eine Lösung von 1,03 gr (3,62x10⁻³ Mol) Vitamin A Aldehyd (40) in 10 ml DMF langsam zugetropft. Nach 5 Std. Rühren bei 0° wurden nochmals 900 mg Phosphoniumsalz 41 hinzugefügt. Nach weiteren 17 Std. wurde mit 90 ml Methanol und 10 ml Wasser versetzt und dreimal mit Hexan extrahiert; die vereinigten Hexanphasen wurden zweimal mit Sole gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Hexan im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde an 160 gr Alox (Akt. IV, 3x20cm) mit Toluol chromatographiert. Da die Kohlenwasserstoffzone noch eine Spur Triphenylphosphin enthielt, wurde sie in 5 ml Aether aufgenommen, mit 5 ml CH₃J versetzt und unter Argon 2 Std. bei Raumtemperatur und 18 Std. bei -5° belassen; anschliessend filtriert, eingedampft und erneut an 150 gr Alox (Akt. IV, 3x18cm) mit Toluol chromatographiert. Nach dem Trocknen bei 10⁻² Torr resultierten 577 mg (1,67x10⁻³ Mol), 46%, 42 als orangerotes Oel (Isomerengemisch).

UV./VIS. (Aethanol): 409 (Schulter)(62'900), 392(66'400), 290(10'900).

IR. (CCl_4): 3320s, 3040m, 2960s, 2930s, 2870s, 2830m, 2090m, 1450m, 1395w, 1380m, 1360w, 970s.

$^1\text{H-NMR}$. (CCl_4) (60 MHz.): 1,03 (s, 6H, $\text{CH}_3(16), (17)$); 1,2 bis 1,6 (m, 4H, $\text{CH}_2(2), (3)$); 1,72 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,97 (s, 9H, $\text{CH}_3(19), (20), (20')$); ca. 2,0 (m, 2H, $\text{CH}_2(4)$); 2,87 und 3,20 (je s, je ca. 0,5H, H-C(11') (Isomerengemisch an der Doppelbindung 13', 14')); 6,0 bis 6,6 (m, 9H, alle olefinischen H's).

8. Synthese von (1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d₃-β, ε-Carotin (45)

8.1. (1'R, 6'S, 10'ξ)-16', 16', 16'-d₃-11', 12'-Didehydro-7', 10'-dihydro-10'-hydroxy-β, ε-carotin (43).

Zu 325,7 mg ($0,94 \times 10^{-3}$ Mol) des acetylenischen Kohlenwasserstoffes 42 in 6 ml abs. THF (extremer Feuchtigkeitsschluss, N_2 -Box) wurde innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 550 µl n-Butyllithium in Hexan ($0,90 \times 10^{-3}$ Mol) in 4 ml THF zugetropft. Anschliessend wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann 96 mg ($0,460 \times 10^{-3}$ Mol) des Aldehyden 35 in 3 ml THF langsam zugetropft und nach weiteren 30 Min. durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung und anschliessend Wasser und Aether aufgearbeitet. Es wurde dreimal mit Aether extrahiert, die vereinigten Aetherphasen mit Sole gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und der Aether abgedampft. Der Rückstand wurde nun an 80 gr Alox (Akt.IV, 2x20cm) mit Toluol chromatographiert. Nach dem Abtrennen des im Ueberschuss eingesetzten Acetylenkohlenwasserstoffes 42 konnten 214,8 mg ($0,387 \times 10^{-3}$ Mol), 84%, des Alkoholes 43 als gelbes Oel erhalten werden.

UV./VIS. (Aether): 415(0,91), 395(1).

d₀-rac.-43:

IR. (CCl_4): 3610 (CHOH), 2210 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

$^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$ (60 MHz.): 0,93 (s, 6H, $\text{CH}_3(16'),(17')$); 1,03 (s, 6H, $\text{CH}_3(16),(17)$); 1,71 (s, 9H, $\text{CH}_3(18),(18'),(19')$); 1,97 (s, 9H, $\text{CH}_3(19),(20),(20')$); 4,77 (m, 1H, H-C(10')); 5,34 (m, 2H, H-C(4'), H-C(8')); 6,0 bis 6,6 (m, 9H, übrige Vinyl-H der Kette).

8.2. (1'R,6'S)-16',16',16'-d₃-11',12'-Didehydro- β,ϵ -carotin (44).

102,7 mg ($0,185 \times 10^{-3}$ Mol) des Alkoholes 43 in 1 ml CH_2Cl_2 wurden unter Feuchtigkeitsausschluss bei -45° bis -50° mit 12 Tropfen Essigsäure und 12 Tropfen 48proz. wässriger HBr versetzt und 2,5 Min. gerührt. Nun wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase nochmals mit CH_2Cl_2 ausgezogen, die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen mit Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde an 70 gr Alox (Akt. IV, 19x2cm) mit Toluol chromatographiert. Dabei resultierten 63,8 mg ($0,119 \times 10^{-3}$ Mol), 64%, öliges 44 und 31,5 mg nicht abreagierte Edukt 43. Setzt man nicht umgesetztes 43 noch einmal unter analogen Bedingungen um, so kann die Ausbeute an öligem 44 auf 78% gesteigert werden. Insgesamt wurden 160 mg 44 hergestellt. Es liess sich zur Charakterisierung aus Äthanol kristallisieren. Smp. (evakuierte Kapillare): 133-135 $^\circ$.

UV./VIS. (Hexan): 456,5(79'500), 430,5(99'000), 267,5(21'800).

CD. (A) (Hexan): ca. 326(-1,44), ca. 262(-8,05), ca. 220(-7,18).

IR. (CHCl_3): 3040w, 3010m, 2960s, 2930s, 2870s, 2220w, 2160w, 2070w, 1630w, 1575w, 1450m, 1395w, 1380m, 1365w, 970s.

$^1\text{H-NMR.}(\text{CDCl}_3)$ (100 MHz.): 0,82 (s, 3H, $\text{CH}_3(17')$); 1,03 (s, 6H, $\text{CH}_3(16),(17)$); 1,55 (s (breit), 3H, $\text{CH}_3(18')$); 1,2 bis 1,6 (m, 6H, $\text{CH}_2(2),(3),(2')$); 1,72 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,97 (s, 9H, $\text{CH}_3(19),(20),(20')$); 2,01 (s, 3H, $\text{CH}_3(19')$); ca. 2,0 (m, 4H, $\text{CH}_2(4),(3')$); 2,15 (d, $\text{J}_{7,6}=9$, 1H, H-C(6')); 5,42 (s (breit), 1H, H-C(4')); 5,40 bis 5,80

(m, 2H, H-C(7'),(8'))); 6,07 (d, $J_{8',10'}=3$, 1H, H-C(10'))); 6,1 bis 6,9 (m, 9H, übrige Vinyl-H).

MS. (B): 537(M^+ , 100), 522(M^+ -CH₃, 11), 478(M^+ -(56+3)(Retroduelsalder), 10), 463(M^+ -(59+15), 6), 411(M^+ -Trideuterio- ϵ -Ring, 20), 400(M^+ -137 (C=C-Doppelbindungsbruch-7, 8 mit H-Verschiebung), 8), 397(M^+ -140 (C=C-Doppelbindungsbruch-7', 8' mit H-Verschiebung), 8), 126(Tri-deuterio- ϵ -ring, 61), 119(80).

8.3. (1'R, 6'S)-16', 16', 16'-d₃- β , ϵ -Carotin (45).

Nach erschöpfendem Vorhydrieren von 187,3 mg Lindlar Katalysator in 5 ml Essigsäureäthylester und 13 μ l Chinolin wurden 62 mg ($0,115 \times 10^{-3}$ Mol) 44 zugegeben und während 1,5 Std. hydriert. Nun wurde über Celite filtriert, mit Aether verdünnt, zweimal mit eiskalter 1proz. H₂SO₄ gewaschen, anschliessend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit Sole nachgewaschen, über MgSO₄ getrocknet und der Aether abgedampft. Zur Isomerisierung wurde der Rückstand in ca. 35 ml n-Heptan gelöst und unter Bestrahlung mit einer 250W Wolfram-Lampe 1,5 Std. am Rückfluss gekocht. In insgesamt 2 analogen Ansätzen wurden 142 mg ($0,264 \times 10^{-3}$ Mol) 44 umgesetzt und die Rohprodukte vereinigt. Durch wiederholtes Kristallisieren aus Aethanol konnten 53,2 mg ($0,987 \times 10^{-3}$ Mol), 37%, kristallines 45 erhalten werden; dabei wurden die Mutterlaugen jeweils zur erneuten Isomerisierung mit viel H₂O (bidest.) unter Argon 15 Std. am Rückfluss gekocht; anschliessend wurde das Carotin durch Aetherextraktion zurückgewonnen und erneut kristallisiert. Kristallines 45 wurde aus n-Heptan rekristallisiert: Smp. (korrigiert, evakuierte Kapillare): 181-182°.

UV./VIS. (Hexan): 473,5(124'000), 444,5(136'000), 421,5(91'900), 268 (23'600).

CD. (A) (Aethanol): ca. 332(-2,94), ca. 260(-5,59), ca. 241(-6,53).

IR. (CHCl_3): 3040w, 3010m, 2960s, 2930s, 2870s, 2220w, 2070w, 1570w, 1455m, 1400w, 1380w, 1370w, 1360w, 970s.

$^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3) (100 MHz.): 0,82 (s, 3H, $\text{CH}_3(17')$); 1,03 (s, 6H, $\text{CH}_3(16), (17)$); 1,58 (s (breit), 3H, $\text{CH}_3(18')$); 1,2 bis 1,6 (m, 6H, $\text{CH}_2(2), (3), (2')$); 1,72 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,91 (s, 3H, $\text{CH}_3(19')$); 1,97 (s, 9H, $\text{CH}_3(19), (20), (20')$); 2,0 (m, 4H, $\text{CH}_2(4), (3')$); 2,16 (d, $J_{7'/6'}=9$, 1H, H-C(6')); 5,40 (s (breit), 1H, H-C(4')); 5,51 (dxd, $J_{6'/7'}=9$, $J_{8'/7'}=15$, 1H, H-C(7')); 6,0 bis 6,9 (m, 13H, restliche Vinyl-H).

$^2\text{H-NMR}$. (CHCl_3) (61,4 MHz.): 0,903 (s, 3H, $\text{CD}_3(16')$). (Messung ohne Lock, $\text{CDCl}_3 = 7,286$).

$^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3) (25,2 MHz.) (protonenentkoppelt¹⁾): 12,7 ($\text{CH}_3(19), (20), (20')$); 13,1 ($\text{CH}_3(19')$); 19,2 ($\text{CH}_2(3)$); 21,7 ($\text{CH}_3(18)$); 23,0 ($\text{CH}_2(3')$, $\text{CH}_3(18')$); 27,0 (Lage der $\text{CH}_3(16')$ nach [62], $\text{CD}_3(16')$ nicht zu sehen); 27,5 ($\text{CH}_3(17')$); 28,9 ($\text{CH}_3(16), (17)$); 31,6 ($\text{CH}_2(2')$); 32,2 (C(1')); 33,0 ($\text{CH}_2(4)$); 34,2 (C(1)); 39,5 ($\text{CH}_2(2)$); 54,7 (CH(6')); 120,6 (CH(4')); 129,1 (C(5)); 134,2 (C(5')); 137,7 (C(6)); weitere, nicht zugeordnete Signale der Olefinregion bei: 124,8; 126,4; 129,7; 130,0; 130,6; 130,8; 132,1; 135,3; 135,7; 136,0; 136,2; 136,9; 137,5.

MS. (B): 539(M^+ , 100), 524($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2,5), 480($\text{M}^+ - (56+3)$ (Retrodiels-alder), 5), 447($\text{M}^+ - \text{Toluol}$, 25), 433($\text{M}^+ - \text{Xylol}$, 2,5), 413($\text{M}^+ - 126$ (Trideuterio- ϵ -Ring), 5), 402($\text{M}^+ - 137$ (C=C-Doppelbindungsbruch-7,8 mit H-Verschiebung), 2,5), 388($\text{M}^+ - (92+59)$, 10), 321($\text{M}^+ - (92+126)$, 7,5), 126 (Tri-deuterio- ϵ -ring, 25), 119(40).

1) Zuordnung der Endgruppen- und Kettenmethylsignale mit Hilfe der Daten von β, β -Carotin und ϵ, ϵ -Carotin nach [62].

2) Verunreinigung bei 29,6ppm; gleichzeitig zeigte diese Probe im 60 MHz.- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einen 1,26 Peak von der Intensität einer CH_3 -Gruppe; Diese Verunreinigung ist nur im ^{13}C -Spektrum, für welches viel Substanz gesammelt werden musste, vorhanden.

8.4. 11'-(Z)-(1'R,6'S)-16',16',16'-d₃-β,ε-Carotin (11'-(Z)-45)

6,2 mg kristallines 44 wurden analog zu obiger Vorschrift (8.3.) hydriert. Das dabei gebildete 11'-(Z)-45 wurde ohne Reinigung analysiert.

UV./VIS. (Aethanol): 473(68'000), 444(85'000), 425(70'000), 332(21'000), 270(22'000).

CD. (A) (Aethanol): ca. 330(-1,22), 268(-6,34), 240(-5,65).

9. Synthese von (1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆-β,β-Carotin (57)

9.1. (1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,β-carotin-dion-12,12' (48)

(1R,1'R,6'ξ)-16,16,16,16',16',16'-d₆-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,ε-carotin-dion-12,12' (49).

Zu 65,8 mg ($0,233 \times 10^{-3}$ Mol) Isomerengemisch 38, 39 (2:1) und 29,1 mg ($0,118 \times 10^{-3}$ Mol) Dienoläther 47 [44] in ca. 1/2 ml trockenem Benzol wurde eine Lösung von 3 Tropfen 10proz. ZnCl_2 in Essigsäureäthylester in ca. 1/2 ml Benzol langsam zugetropft (extremer Feuchtheitsausschluss, N_2 -Trockenbox, trockene Lösungsmittel, ZnCl_2 vor Gebrauch im Hochvakuum geschmolzen). Nach 24 Std. wurde das Reaktionsgemisch mit dem dabei gebildeten C_{40} -Diacetal (UV. (Aether): 274(1), 291(0,93); nur noch schwache Absorption im Bereich des Dienolätherspektrums: 317(0,29)) mit 2 ml einer Lösung von 1,3 gr NaOAc in 1 ml H_2O und 8 ml HOAc versetzt und im Stickstoffstrom während 5 Std. auf 95° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde auf eine eisgekühlte ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen und zweimal mit Aether extrahiert, die vereinigten Aetherphasen zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Aether im Vakuum abgedampft. Beim Triturieren mit Hexan kristallisierte das Rohprodukt. Durch dreimaliges Kristallisieren aus

Aether/Hexan konnten 16,2 mg hellgelbe Kristalle erhalten werden. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Alox (Akt. IV, 1,5x10cm) mit Toluol, bei der neben polareren Komponenten auch eine Spur des C₂₆-Monokondensationsproduktes abgetrennt wurden und anschliessend erneuter Kristallisation ergaben sich schliesslich insgesamt 17,2 mg ($0,030 \times 10^{-3}$ Mol), 26%, Isomerengemisch 48, 49 (ca. 1:1).

UV. (Hexan): 342(50'400), 254(21'900).

¹H-NMR. (CDCl₃) (200 MHz.): 0,87, 0,89 (je s, je 3H, je CH₃(17') (49, 6'S und 6'R-Isomeres)); 0,96 (s, 6H, CH₃(17),(17')(48); s, 3H, CH₃(17)(49)); 1,53 (s, 6H, CH₃(18),(18')(48); s, 3H, CH₃(18)(49)); 1,68 (s, 3H, CH₃(18')(49)); 1,4 bis 1,8 (m, 8H, CH₂(2),(2'),(3),(3') (48); m, 6H, CH₂(2),(2'),(3)(49)); 1,88 (s, 6H, CH₃(19),(19')(48); s, 6H, CH₃(19),(19')(49)); 1,80 bis 2,10 (m, 4H, CH₂(4),(4')(48); m, 5H, CH₂(4),(3'), H-C(6')(49)); 2,17 (s, 6H, CH₃(20),(20')(48); s, 6H, CH₃(20),(20')(49)); 2,38 (t, J=7, 2H, CH₂(7')(49)); 2,94 (d, J=7, 4H, CH₂(7),(7')(48); d, J=7, 2H, CH₂(7)(49)); 5,39 (s (breit), 1H, H-C(4') (49)); 5,87 (t, J=7, 2H, H-C(8),(8')(48); t, J=7, 1H, H-C(8) (49)); 6,10 (t, J=7, 1H, H-C(8')(49)); 6,55 (d, J=15, 2H, H-C(11),(11')(48); d, J=15, 2H, H-C(11),(11')(49)); 6,68 (s, 2H, H-C(14),(14')(48); s, 2H, H-C(14),(14')(49)); 7,32 (dxd, ³J=15, ⁴J=ca. 2, 2H, H-C(10),(10')(48); dxd, ³J=15, ⁴J=ca. 2, 2H, H-C(10),(10')(49)).

MS. (B): 574(M⁺+2, 6), 573(M⁺+1, 7), 572(M⁺, 9), 446(5), 431(30), 291 (93), 126(100).

9.2. (1R,1'R,12ξ,12'ξ)-16,16,16,16',16',16'-d₆-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,β-carotin-diol-12,12' (51)
(1R,1'R,6'ξ,12ξ,12'ξ)-16,16,16,16',16',16'-d₆-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,ε-carotin-diol-12,12' (52).

Zu 10,4 mg Isomerengemisch 48, 49 (ca. 1:1) in ca. 3 ml trockenem Aether wurde bei ca. -80⁰ eine Spatelspitze LiAlH₄ aufgeschlämmt in

1 ml Aether zugetropft. Nach 10 Min. Rühren bei -80° wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, aufgewärmt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Aether extrahiert, die vereinigten Aetherphasen mit Sole gewaschen, mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach dem Trocknen am Hochvakuum resultierten ca. 10,4 mg (ca. 100%) Isomerengemisch 51, 52 als farbloses Oel. Insgesamt wurden 15,5 mg Isomerengemisch 51, 52 hergestellt.

UV. (Aether): 279(0,78), 238(1).

9.3. (1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆-15,15'-Didehydro- β,β -carotin (54)

(1R,1'R,6'ξ)-16,16,16,16',16',16'-d₆-15,15'-Didehydro- β,ϵ -carotin (55)

10,4 mg ($0,018 \times 10^{-3}$ Mol) Isomerengemisch 51, 52 wurden in 1 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei -60° mit 15 Tropfen Eisessig und 15 Tropfen 48proz. wässriger HBr versetzt und 2,5 Min. bei -50 bis -60° gerührt. Anschliessend wurde ges. NaHCO_3 -Lösung und Aether zugegeben, aufgewärmt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase nochmals ausgeäthert, die vereinigten Aetherphasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung und Sole gewaschen, mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach Chromatographie an Alox (Akt. IV, 1,6x10cm) mit Toluol resultierten 8,1 mg ($0,015 \times 10^{-3}$ Mol), 83%, Isomerengemisch 54, 55 als hellrotes Oel. Insgesamt wurden 12,3 mg Isomerengemisch 54, 55 hergestellt.

UV./VIS. (Aether): 448(0,83), 425(1), ca. 330(0,27), ca. 275(0,21).

9.4. (1R,1'R)-16,16,16,16',16',16'-d₆- β,β -Carotin (57)

(1R,1'R,6'ξ)-16,16,16,16',16',16'-d₆- β,ϵ -Carotin (58).

Nach erschöpfendem Vorhydrieren von 25,3 mg Lindlar Katalysator in 3 ml Essigsäureäthylester mit 2 μl Chinolin wurden 8,1 mg Isomeren-

gemisch 54, 55 zugegeben und während 1,5 Std. hydriert. Nun wurde über Celite filtriert, mit Aether verdünnt, zweimal mit eiskalter 1proz. H_2SO_4 gewaschen, anschliessend mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, mit Sole nachgewaschen und nach Zusatz von Toluol am Rotationsverdampfer eingedampft. Zur Isomerisierung wurde der Rückstand in 30 ml n-Heptan gelöst und unter Bestrahlung mit einer 250W Wolfram-Lampe 1,5 Std. am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde an MgO/Celite (1:1) (trockengestopft, 1,6x25cm) mit Hexan/Aceton (100:1) chromatographiert; dabei wurde eine stark adsorbierte β,β -Carotin- (57) und eine weniger stark adsorbierte β,ϵ -Carotin-Zone (58) erhalten. Als Vorlauf war eine Spur ϵ,ϵ -Carotin (59) zu sehen; es war jedoch zu wenig und zu stark mit Ueberhydrierungsprodukten verunreinigt, als dass es eindeutig hätte charakterisiert werden können. 57 und 58 wurden zur Isomerisation einzeln je in ca. 25 ml H_2O (bidest.) unter N_2 während 15 Std. am Rückfluss gekocht (dabei wurde ein mit Glas eingefasster Magnetrührer verwendet). Anschliessend wurden die Carotine durch Aetherextraktion zurückgewonnen und 57 aus Hexan und 58 aus Aethanol kristallisiert. Aus insgesamt 12,3 mg ($0,023 \times 10^{-3}$ Mol) Isomerengemisch 54, 55 wurden 2,3 mg ($0,0042 \times 10^{-3}$ Mol), 19%, kristallines 57 und 2,2 mg ($0,0041 \times 10^{-3}$ Mol), 18%, kristallines 58 erhalten. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 57 konnte die völlige Abwesenheit von 58 nachgewiesen werden. Für CD., UV./VIS., Smp. und MS. wurde die Substanzprobe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 57 aus Hexan rekristallisiert.

57:

Smp. (korrigiert, evakuierte Kapillare): $176-177^\circ$.

UV./VIS. (Hexan): 478(120'000), 450(136'000), 271(20'300).

CD.(B) (Hexan): ca. 285 (ca. -0,31) (16-fache Akkumulation; 8-fache Akkumulation der Nulllinie, $E_{(271)} = 0,882$).

CD.(C) (EPA (Aether/Isopentan/Aethanol (5:5:2)), $E_{(271)} = 1,28$):

-180°: 357(+1,9), 324(0), 290(-7,5), 267(0), 251(+6,2), 236(0),
 -150°: 355(+1,0), 323(0), 290(-4,2), 268(0), 249(+3,2), 235(0),
 -100°: 358(+0,3), 322(0), 290(-1,9), 265(0), 250(+1,3), 234(0),
 +20°: ca. 280(ca. -0,3)

-180°: 227(-8,0).

-150°: 227(-4,3).

¹H.-NMR. (CDCl₃) (200 MHz.)¹⁾: 1,02 (s, 6H, CH₃(17),(17')); ca.
 1,46 (m, 4H, CH₂(2),(2')); ca. 1,60 (m, 4H, CH₂(3),(3')); 1,72
 (s, 6H, CH₃(18),(18')); 1,97 (s, 12H, CH₃(19),(19'),(20),(20')); 2,02
 (m, 4H, CH₂(4),(4')); 6,14 (m, 6H, H-C(7),(7'),(8),(8'),(10),(10'));
 6,24 (d, J=ca.10, 2H, H-C(14),(14')); 6,34 (d, J=15, 2H, H-C(12),
 (12')); 6,55 bis 6,75 (m, 4H, H-C(11),(11'),(15),(15')).

MS.(C): 542(M⁺,86), 450(M⁺-Toluol, 45), 436(M⁺-Xylol, 1,5), 435
 (M⁺-(Toluol+CH₃), 2,5), 402(M⁺-140 (C=C-Doppelbindungsbruch-6,7
 mit H-Transfer), 2), 384(M⁺-158, 1,5), 271(M²⁺,23), 119(99), 72(100).

58:

Smp.²⁾(korrigiert, evakuierte Kapillare): 152,5-153°.

UV./VIS.²⁾(Hexan): 472(124'000), 444(135'200), 420(91'500), 267
 (22'900).

¹H-NMR. (CDCl₃) (200 MHz.): 0,81 (s, 3H, CH₃(17')(6'S-Isomeres));
 0,90 (s, 3H, CH₃(17')(6'R-Isomeres)); 1,02 (s, 3H, CH₃(17)); 1,58
 (s (breit), 3H, CH₃(18')); 1,2 bis 1,6 (m, 6H, CH₂(2),(3),(2')); 1,71
 (s, 3H, CH₃(18)); 1,91 (s, 3H, CH₃(19')); 1,97 (s, 9H, CH₃(19),(20),
 (20')); 2,03 (m, 4H, CH₂(4),(3')); 2,19 (d, J_{7',6'}=9, 1H, H-C(6'));
 5,40 (s (breit), 1H, H-C(4')); 5,51 (dxd, J_{6',7'}=9, J_{8',7'}=15, 1H,

¹⁾ Zuordnung mit Hilfe von [63] S. 239.

²⁾ für Smp. und UV./VIS. wurde 58 aus n-Hexan rekristallisiert.

H-C(7'))); 6,0 bis 6,8 (m, 13H, restliche Vinyl-H).

^2H -NMR. (CHCl_3) (61,4 MHz.): 0,815 (s, 3H, $\text{CD}_3(16')(6'\text{R-Isomeres})$); 0,903 (s, 3H, $\text{CD}_3(16')(6'\text{S-Isomeres})$); 1,022 (s, 3H, $\text{CD}_3(16)$).
(Messung ohne Lock, $\text{CDCl}_3=7,286$).

MS. (C): 542(M^+ , 95), 483(M^+-59 (Retroduelsalder), 5), 450(M^+ -Toluol, 40), 416(M^+-126 (Trideuterio- ϵ -ring), 4), 402(M^+-140 (C=C-Doppelbindungsbruch-6,7 und -6',7' mit H-Transfer), 2), 391($\text{M}^+-(92+59)$, 20), 324($\text{M}^+-(92+126)$, 13), 126(65), 119(100).

10. Barton-Reaktion an ϵ -Cyclogeranylnitrit (63) und 4,5-Epoxy-4,5-dihydro- ϵ -cyclogeranylnitrit (69)¹⁾

10.1. ($\pm$)- ϵ -Cyclogeranylnitrit (63)

Zu 250 mg (1,62 mMol) ($\pm$)- ϵ -Cyclogeraniol (66) [100] in ca. 10 ml Pyridin wurde bei -15° und unter Feuchtigkeitsausschluss NOCl , das in einem separaten Kolben durch rasches Zugiessen von 5 ml POCl_3 zu 6 gr NaNO_2 erzeugt worden war [104], einkondensiert, bis die Lösung stark gelb war (gleichzeitig bildete sich ein Niederschlag²⁾). Nach 15 Min. Rühren bei -15° wurde nun Wasser und Pentan zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert, die vereinigten Pentanphasen 4-mal mit 10proz. H_2SO_4 und zweimal mit Sole gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Pentan am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Destillation im Kugelrohr bei $90-120^\circ/15$ Torr resultierten 272 mg (1,49 mMol), 92%, 63 als schwach gelbes Oel.

GC. (HB): $110/170^\circ$, 0,2, 4,5.

¹⁾Für Cyclogeraniumsäurederivate wird konsequent die für Carotine übliche Bezeichnung von Endgruppe und Seitenkette verwendet.

²⁾Die NOCl -Zugabe lässt sich so schlecht dosieren; es ist nicht klar, wie rein das gebildete NOCl ist. Gasentwicklung beim Zusammengeben von POCl_3 und NaNO_2 tritt nur auf, wenn eine Spur Wasser dabei ist. Für grössere Ansätze sollte NOCl -Gas gekauft werden.

IR. (CCl₄): 3040w, 2960s, 2920s, 2870m, 2840m, 1660s, 1610m, 1470m, 1455m, 1390m, 1370m.

¹H-NMR. (CCl₄) (60 MHz.): 0,95 (s, 6H, (CH₃)₂-C(1)); 1,0 bis 1,6 (m, 2H, CH₂(2)); 1,75 (m, 3H, CH₃-C(5)); 1,75 bis 2,15 (m, 3H, CH₂(3), H-C(6)); 4,4 bis 5,0 (m, 2H, CH₂(7)); 5,43 (m, 1H, H-C(4)).

C ₁₀ H ₁₇ NO ₂	Ber.	C 65,54	H 9,36	N 7,64%
(183,26)	Gef.	C 65,36	H 9,42	N 7,53%

10.2. Photolyse von 63

10.2.1. Bestrahlung bei +10°

747 mg 63 wurden in 40 ml trockenem Benzol bei 10° unter Argon während 2 Std. 11 Min. mit einer Hg-Hochdruck-Lampe (150W) hinter Pyrex bestrahlt (nach dieser Zeit konnte im GC. kein 63 mehr nachgewiesen werden). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Zugabe von Pentan wurde ein amorpher Niederschlag, vermutlich Polymere (auf DC. unsichtbar, negativer Oximtest [105]), abfiltriert, das Pentan wieder abgedampft und 150 mg des so erhaltenen Rückstandes an einer selbst gemachten präparativen Kieselgelplatte mit Benzol/Essigsäureäthylester (9:1) chromatographiert. Einzig aus dem R_f.-Bereich 0,41 bis 0,48 konnten 13 mg 67 isoliert werden, die dann auch einen positiven Oximtest zeigten. Alle übrigen R_f.-Bereiche enthielten keine Verbindungen, die einen positiven Oximtest ergaben.

10.2.2. Bestrahlung bei -85 bis -95°

1,1 gr 63 wurden in einem Gemisch von 100 ml Pentan und 100 ml Toluol bei -85 bis -95° unter Argon mit einer Hg-Hochdrucklampe (150W) hinter Pyrex bestrahlt (diese tiefe Temperatur wurde durch ein Kühlbad mit festem und flüssigem Aceton erreicht). Bereits nach 1 Std. war kein 63 mehr nachweisbar (kein eindeutiger Hinweis auf die Temperaturabhängigkeit der Photoreaktion; beim für die Tieftem-

peraturbestrahlung verwendeten Spezialgefäß ist die Lichtausbeute viel besser als bei der Bestrahlungsanordnung des Ansatzes bei $+10^{\circ}$). Wiederum konnte einzig 67 rein dargestellt werden. Keine der übrigen chromatographisch erhaltenen Zonen zeigte einen positiven Oximtest. Ein Uebersichts-NMR.-Spektrum der polareren Produkte als 67 zeigte zudem keine CH_2OH -Gruppierung.

2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexenon-oxim (67):

Kristalle aus Pentan. Smp. 126 bis 127° .

UV. (Aethanol): 233(17'400).

GC. (HB): 130/ 190° , 0,35, 10,5.

IR. (CCl_4): 3600m, 3400 bis 3100s breit, 2960s, 2920s, 2860m, 1645w, 1470m, 1435m, 1370w, 1360m, 965s, 945m, 925m.

^1H -NMR. (d_6 -Benzol) (100 MHz.): 0,82 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}(4)$); 1,32 (t, $J=7$, 2H, $\text{CH}_2(5)$); 1,95 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 2,76 (t, $J=7$, 2H, $\text{CH}_2(6)$); 5,52 (s breit, 1H, $\text{H-C}(3)$); 10,19 (s, 1H, OH).

MS. (A): 153(M^+ , 42), 136(100), 125(17), 120(17).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$	Ber.	C 70,55	H 9,87	N 9,14%
(153,23)	Gef.	C 70,89	H 10,15	N 9,01%

10.3. ($\pm$)-4,5-Epoxy-4,5-dihydro- ϵ -cyclogeraniol (68)

Zu 1 gr (6,5 mMol) 66 in 20 ml trockenem CH_2Cl_2 wurden 1,24 gr m-Cl-Perbenzoesäure (ca. 85proz.) gelöst in 20 ml CH_2Cl_2 langsam zugetropft. 30 Min. nach beendeter Zugabe wurden weitere 200 mg m-Cl-Perbenzoesäure zugegeben und nach weiteren 20 Min. durch Ausschütteln mit ges. NaHSO_3 -Lösung (einmal), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (zweimal) und Sole (zweimal) aufgearbeitet. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 , Eindampfen des CH_2Cl_2 und Kugelrohrdestillation bei

150°/15 Torr resultierten 1,05 gr (6,18 mMol), 95%, 68 als farbloses Oel, das laut GC. noch ca. 3% 66 und ca. 3% eines Nebenproduktes enthielt, bei welchem es sich um das isomere Epoxid handeln könnte.

GC.(HB): 110/185°, 0,35, 9,5.

¹H-NMR.(CCl₄) (60 MHz.): 0,90 und 0,93 (je s, je 3H, (CH₃)₂-C(1)); 1,37 (s, 3H, CH₃-C(5)); 1,4 bis 2,1 (m, 5H, CH₂(2),(3), H-C(6)); 2,83 (m, 2H, OH, H-C(4)); 3,6 bis 4,0 (m, 2H, CH₂(7)).

10.4. ([±])-4,5-Epoxy-4,5-dihydro-ε-cyclogeranylinitrit (69)

Zu 1,3 gr (7,65 mMol) 68 in 20 ml trockenem Pyridin wurde wie unter 10.1. beschrieben NOCl aus 6 gr NaNO₂ und 5 ml POCl₃ zwischen -10° und -15° einkondensiert und anschliessend bei dieser Temperatur noch 15 Min. belassen. Hierauf wurde Wasser und Pentan zugegeben und die Pentan-Lösung 10-mal mit H₂O pyridinfrei gewaschen. Nach dem Trocknen der Pentan-Lösung mit MgSO₄ und dem Abdampfen des Pentan wurde der Rückstand über eine kurze Vigreuxkolonne destilliert. Die Fraktion bei 94 bis 104°/15 Torr enthielt 920 mg (4,62 mMol), 60%, 69, das allerdings laut GC. nur zu 71% aus 69 bestand; daneben waren noch 19% 68 und 10% übrige Verunreinigungen vorhanden. Chromatographische Reinigungsversuche an SiO₂ und Florisil führten zu Zersetzung (Bildung nitroser Gase). Da bei der Photolyse nach Barton 68 sowieso in beachtlichen Mengen zurückgebildet werden sollte, sollten die bereits jetzt vorhandenen 19% 68 keinen nachteiligen Einfluss auf die Photolyse ausüben.

GC.(HB): 110/185°, 0,35, 4,5.

¹H-NMR.(CCl₄) (60 MHz.): 0,88 und 0,93 (je s, je 3H, (CH₃)₂-C(1)); 1,32 (s, 3H, CH₃-C(5)); 1,4 bis 2,0 (m, 5H, CH₂(2),(3), H-C(6)); 2,85 (m, 1H, H-C(4)); 3,85 (m, 2H, CH₂(7)(68)); 4,4 bis 5,0 (m, AB-Teil von ABX-System, J_{AB}=12, J_{AX}=J_{BX}=6, 2H, CH₂(7)).

10.5. Photolyse von 69

750 mg (3,77 mMol) 69 von in 10.4. definierter Reinheit wurden in 150 ml Pentan analog 10.2.2. 1 Std. bei -85 bis -95° unter Argon bestrahlt. Danach konnte im GC. die völlige Abwesenheit von 69 nachgewiesen werden; gleichzeitig liess sich qualitativ eine beachtliche Zunahme von 68 beobachten (DC., GC.). Beim Eindampfen der Pentanlösung fielen 27 mg Kristalle an, die sich aus Methanol/Aether umkristallisieren liessen. Laut MS.- und ^1H -NMR.-Spektrum handelte es sich dabei um die Hydroxamsäure 70; sie zeigte eine stark positive FeCl_3 -Reaktion. Der ölig angefallene Rest der Photolyse wurde an selbst gemachten, präparativen Kieselgelplatten mit Toluol/Essigsäureäthylester (1:1) chromatographiert. Dabei konnte als einziges identifizierbares Produkt der Epoxy-alkohol 68 isoliert werden; 68 machte 48% der ab den Platten isolierten Verbindungen aus. Weder Roh-NMR.-Spektren noch Oxim-Tests konnten irgend einen Hinweis erbringen, dass in den übrigen Fraktionen die gewünschte Verbindung enthalten sein könnte.

70:

stark positive FeCl_3 -Reaktion

^1H -NMR. (CD_3OD) (100 MHz.): 0,97 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}(1)$); 1,33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(5)$); 1,5 bis 2,1 (m, 4H, $\text{CH}_2(2),(3)$); 2,27 (s, 1H, H-C(6)); 3,03 (s, 1H, H-C(4)).

MS. (A): 199(M^+ , 2), 182($\text{M}^+ \text{-OH}$, 4), 167($\text{M}^+ \text{-NHOH}$, 30), 139($\text{M}^+ \text{-CO-NHOH}$, 21), 111(47), 95(38), 81(38), 69(57), 55(53), 43(100).

11. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

11.1. 3,7-Dimethyl-octatrien-1,3,6 (75) (Ocimen)

Geschenk der Firma Givaudan AG, Dübendorf.

Isomerenverhältnis 75a (3-(E)) : 75b (3-(Z)) = 2:1 (GC., ^1H -NMR.)

GC. (SE 52): 60/160⁰, 0, 3, 10, 4 (75b); 11, 3 (75a).

¹H-NMR. (CCl₄) (100 MHz.) [106]: 6,24 (dxd, ³J_{cis}=11, ³J_{trans}=17, 1H H-C(2)(75a)); 6,70 (dxd, ³J_{cis}=11, ³J_{trans}=17, 1H, H-C(2)(75b)).

11.2. 4-Methyl-hexadien-3,5-ol-1 (76); 76a (3-(E)) : 76b (3-(Z)) = 2:1

10 gr (0,0735 Mol) 75 wurden in 50 ml CH₃OH und 50 ml CH₂Cl₂ bei -78⁰ so lange ozoniert, bis eine Kontrollprobe nach Reduktion mit NaBH₄ im GC. nicht mehr als ca. 2% Ocimen 75 anzeigte (Reaktionszeit 2 Std. 10 Min., 200 V, Flow 40, betrieben mit O₂). Nach dem Aufwärmen wurde die Reaktionslösung während 80 Min. zu einer eisgekühlten Aufschlammung von 15 gr NaBH₄ in je 50 ml H₂O und 50 ml Aethanol zugeotropft und anschliessend 14 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nun wurde Aether und 100 gr KF·2H₂O in einer gesättigten wässrigen Lösung zugegeben und 2 Std. gerührt. Anschliessend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch viermal mit je ca. 100 ml Aether ausgezogen, die vereinigten Aetherphasen mit Sole gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer vorsichtig bis auf eine Gesamtmenge von ca. 14 gr einrotiert. Fraktionierung über eine kleine Destillationsbrücke ergab 2 gr (0,0178 Mol), 24,3%, nicht ganz sauberes 76, Sdp. 80 bis 88⁰/15 Torr und 1,1 gr (0,0095 Mol), 13%, einer Fraktion mit Sdp. 110 bis 145⁰/15 Torr, bei der es sich vermutlich im wesentlichen um 77 handelte.

76:

GC. (SE 52): 60/160⁰, 0, 3, 8, 4 (76a); 7, 8 (76b); ca. 90proz..

IR. (CH₂Cl₂): 3600s, 3400 breit (OH).

¹H-NMR. (CCl₄) (100 MHz.): 1,74 (s (breit), 3H, CH₃-C(4)(76a)); 1,82 d, J=1, 3H, CH₃-C(4)(76b)); 2,37 (q (breit), J=7, je 2H, je CH₂(2)); 3,34 (s (breit), je 1H, je OH); 3,56 (t (breit), J=7, je 2H, je CH₂(1)); 4,8 bis 5,6 (m, je 3H, je CH₂(6) und H-C(3)); 6,29 (dxd, ³J_{cis}=11, ³J_{trans}=17, 1H, H-C(5)(76a)); 6,71 (dxd, ³J_{cis}=11, ³J_{trans}=17, 1H,

H-C(5)(76b)).

$C_7H_{12}O$	Ber.	C	74,95	H	10,78%
(112,173)	Gef.	C	73,02	H	10,28%

2-Methyl-penten-2-diol-1,5 (77):

GC.(SE 52): 100/180⁰, 0,3, 8,2 (77a); 6,7 (77b); ca. 80 bis 90proz.;
77a : 77b = 2:1.

¹H-NMR.(CDCl₃) (60 MHz.): 1,67 (s (breit), 3H, CH₃-C(2)(77a)); 1,80 (d, J=1, 3H, CH₃-C(2)(77b)); 2,27 (q (breit), je 2H, je CH₂(4)); 3,60 (t (breit), J=7, je 2H, je CH₂(5)); 3,95 (s (breit), 2H, CH₂(1)(77a)); 4,04 (s (breit), 2H, CH₂(1)(77b)); 4,33 (s (breit), je 2H, je 2OH); 5,0 bis 5,6 (m (breit), je 1H, je H-C(3)).

11.3. 2-Methyl-acrylsäure-4'-methyl-hexadien-3',5'-yl-1'-ester (71);
71a (3'-(E)) : 71b (3'-(Z)) = 2:1

Zu 25 ml trockenem Pyridin wurden 3,5 gr Methacrylsäurechlorid (hergestellt nach [96]) in 10 ml trockenem Benzol langsam und unter heftigem Rühren zugetropft, so dass ein fein verteilter Niederschlag entstand. Anschliessend wurden bei 0⁰ 1,4 gr (0,0125 Mol) 76 in 10 ml Benzol zugetropft und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde mit Hexan verdünnt, reichlich mit ges. NaHCO₃, ges. CuSO₄ und Sole gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels im Kugelrohr destilliert. Dabei resultierten 1,9 gr (0,0105 Mol), 84%, 71 als farbloses Oel, Sdp. 130 bis 150⁰/15 Torr (ca. 85proz. (GC.)).

R_f.(Hexan/Aceton (7:3)): 0,62 (Kieselgel auf Alufolie), einheitlich.

GC.(SE 52): 100/160⁰, 0,3, 9,86 (71a); 9,20 (71b).

IR.(CCl₄): 1725s (Ester-C=O), 1645m (C=C), 1165s (Ester-C-O).

$^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$ (60 MHz.): 1,60 bis 2,00 (m, alle allylischen CH_3); 2,47 (q, $J=7$, je 2H, je $\text{CH}_2(2')$); 4,07 (t, $J=7$, 2H, $\text{CH}_2(1')$ (71b); 4,10 (t, $J=7$, 2H, $\text{CH}_2(1')$ (71a)); 4,7 bis 6,2 (m, alle vinyllischen H-Atome ausser H-C(5')(71a und 71b); 6,2 bis 7,2 (m, je 1H, H-C(5')(71a und 71b)).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25)	Ber.	C	73,30	H	8,95%
	Gef.	C	71,35	H	8,57%

11.4. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion an 71

1,8 gr (0,01 Mol) 71 wurden mit 200 ml trockenem Benzol und 10 Tropfen N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid versetzt und in 2 Bombenrohren (entgast und unter Vakuum zugeschmolzen) eine Woche bei 192° belassen. Im GC. zeigte das Rohprodukt neben Verunreinigungen, die schon im Edukt 71 enthalten waren: 71b (4%), vermutetes Isomergemisch 78 (20% und 6%), 72a (53%) und 72b (17%). Zur Aufarbeitung wurde das Benzol im Vakuum abdestilliert, mit Hexan versetzt, von ausgefallenen Polymeren abfiltriert, das Filtrat erneut eingengt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (200 gr, 30x4,5cm) chromatographiert. Dabei resultierten nach Kugelrohrdestillation bei 160 bis $180^\circ/15$ Torr 455 mg (0,00252 Mol), 25%, eines Gemisches von 2 Isomeren (Verhältnis 3:1 (GC., $^1\text{H-NMR.}$)). Das Isomergemisch war in allen untersuchten DC.-Systemen einheitlich. Nach den erhaltenen Daten handelt es sich dabei um zwei der drei möglichen Diels-Alder-Produkte: cis und trans 1,7-Dimethyl-2-keto-3-oxa-bicyclo[4,4,0]-decen-7 (72a und 72b) und 1,7-Dimethyl-2-keto-3-oxa-bicyclo[4,3,1]-decen-7 (79). Im Folgenden wird das zum grösseren Teil vorliegende Isomere mit 72a und das Isomere mit geringerem Mengenanteil mit 72b bezeichnet; dies ist gemäss Schema 25 die wahrscheinlichste, aber keineswegs bewiesene Zuordnung.

72:

R_f . (Hexan/Aceton (7:3)): 0,45 (Kieselgel auf Alufolie).

GC. (SE 52): 120/180^O, 0, 5, 9, 51 (72a); 12, 49 (72b).

IR. (CCl₄): 1740s (C=O; 6-Ring Lacton).

¹H-NMR. (CDCl₃) (200 MHz.): 1,20 (d, J=0, 5, 3H, CH₃-C(1)(72b)); 1,33 (s, 3H, CH₃-C(1)(72a)); 1,69 (m, je 3H, je CH₃-C(7)); 1,4 bis 2,3 (m, je 7H, je CH₂(5), (9), (10), H-C(6)); 4,27 (m mit quasi t Struktur, J=5, je 2H, je CH₂(4)); 5,42 (s (breit), 1H, H-C(8)(72b)); 5,56 (s (breit), 1H, H-C(8)(72a)).

MS. (B): 180(M⁺, 11), 165(5), 152(18), 107(100).

C ₁₁ H ₁₆ O ₂ (180, 248)	Ber.	C	73,30	H	8,95%
	Gef.	C	73,18	H	9,16%

78:

GC. (SE 52): 100/170^O, 0, 3, 12, 33 und 13, 49 (ca. 3:1).

¹H-NMR. (CCl₄) (100 MHz.): Gemisch, als Strukturhinweis einzig: 4,68 (d, J=6).

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] O. Straub, Key to Carotenoids, Birkhäuser-Verlag, Basel 1976.
- [2] Carotenoids, ed. O. Isler, H. Gutmann & U. Solms, Birkhäuser - Verlag, Basel 1971.
- [3] N.I. Krinsky in [2], S. 669 ff.
- [4] B.H. Davies & R.T. Taylor, Pure appl. Chemistry 47, 211 (1976).
- [5] T.W. Goodwin in [2], S. 577 ff.
- [6] G. Britton, Pure appl. Chemistry 47, 223 (1976).
- [7] C.H. Eugster, Pure appl. Chemistry 51, 463 (1979).
- [8] B.H. Davies, Pure appl. Chemistry 51, 623 (1979).
- [9] G. Britton, W.J.S. Lockley, N.J. Patel, T.W. Goodwin & G. Englert, Chem. Commun. 1977, 655.
- [10] G. Britton, T.W. Goodwin, W.J.S. Lockley, A.P. Mundy, N.J. Patel & G. Englert, Chem. Commun. 1979, 27.
- [11] T.K. Devon & A.I. Scott, Handbook of naturally occurring compounds, Volume II, Academic Press, New York 1972.
- [12] A.J. Birch, R.W. Richards, H. Smith, A. Harris & W.B. Whalley, Tetrahedron 7, 241 (1959).
- [13] R.M. Dawson, P.R. Jefferies & J.R. Knox, Phytochemistry 14, 2593 (1975).
- [14] J.D. Bu'Lock, D.J. Austin, G. Snatzke & L. Hruban, Chem. Commun. 1970, 255.
- [15] D.J. Austin, J.D. Bu'Lock & D. Drake, Experientia 26, 348 (1970).
- [16] A.G. Andrewes, S. Liaaen-Jensen & G. Borch, Acta chem. Scand. B 28, 737 (1974).

- [17] D. Fahey & B.V. Milborrow, *Phytochemistry* 17, 2077 (1978).
- [18] M. Hallenstvet, R. Buchecker, G. Borch & S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* 16, 583 (1977).
- [19] A.G. Andrewes, G. Borch & S. Liaaen-Jensen, *Acta chem. Scand. B* 31, 212 (1977); S. Hertzberg & S. Liaaen-Jensen, *ibid. B* 31, 215 (1977).
- [20] R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner, C.H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff, *Helv.* 56, 2548 (1973).
- [21] R. Buchecker, P. Hamm & C.H. Eugster, *Helv.* 57, 631 (1974).
- [22] R. Buchecker & C.H. Eugster, *Helv.* 54, 327 (1971); a: iidem, unveröffentlichte Arbeiten 1979.
- [23] H. Rønneberg, G. Borch, S. Liaaen-Jensen, H. Matsutaka & T. Matsuno, *Acta chem. Scand. B* 32, 621 (1978).
- [24] A.G. Andrewes, G. Borch & S. Liaaen-Jensen, *Acta chem. Scand. B* 30, 214 (1976).
- [25] I.R. Vose, G. Britton & T.W. Goodwin, unpublished observations 1969, in [5] und [6] erwähnt.
- [26] A. Hofer, geplante Dissertation Universität Zürich.
- [27] J.W. Porter & S.L. Spurgeon, *Pure appl. Chemistry* 51, 609 (1979).
- [28] S.C. Kushwaha, C. Subbarayan, D.A. Beeler & J.W. Porter, *J. biol. Chemistry* 244, 3635 (1969).
- [29] S.C. Kushwaha, G. Suzue, C. Subbarayan & J.W. Porter, *J. biol. Chemistry* 245, 4708 (1970).
- [30] H.M. Hill, S.K. Calderwood & L.J. Rogers, *Phytochemistry* 10, 2051 (1971).
- [31] P.M. Bramley, A. Than & B.H. Davies, *Phytochemistry* 16, 235 (1977).

- [32] R. Buchecker & C.H. Eugster, *Helv.* 56, 1124 (1973).
- [33] H.P. Märki, Diplomarbeit Universität Zürich, 1976.
- [34] L.F. Fieser & W.P. Campbell, *J. Amer. chem. Soc.* 60, 2631 (1938).
- [35] A.K. Bose & B. Lal, *Tetrahedron Letters* 1973, 3937.
- [36] H.C. Brown & S. Krishnamurthy, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 1669 (1973).
- [37] A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones & A.J. Lemin, *J. chem. Soc.* 1953, 2548.
- [38] A. Tahara & Y. Ohtsuka, *Jap. Pat. ref. Chem. Abstr.* 81, 105'755 (1974).
- [39] H. Corrodi & E. Hardegger, *Helv.* 38, 2030 (1955); iidem, *ibid.* 38, 2039 (1955); iidem, *ibid.* 39, 889 (1956). E. Hardegger, H. Gempeler & A. Züst, *ibid.* 40, 1819 (1957). H. Corrodi, J. Hellerbach, A. Züst, E. Hardegger & O. Schnider, *ibid.* 42, 212 (1959). A. Züst, F. Lohse & E. Hardegger, *ibid.* 43, 1274 (1960).
- [40] J.K. Kochi, J.D. Bacha & T.W. Bethea III, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 6538 (1967).
- [41] H. Mayer, *Pure appl. Chemistry* 51, 535 (1979).
- [42] M. Ribi & C.H. Eugster, *Helv.* 52, 1732 (1969).
- [43] O. Isler, L.H. Chopard-dit-Jean, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, *Helv.* 40, 1256 (1957).
- [44] O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, *Liebigs Ann. Chem.* 603, 129 (1957).
- [45] O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser & P. Zeller, *Helv.* 40, 1242 (1957).

- [46] H.O. House & G.H. Rasmusson, J. org. Chemistry 26, 4278 (1961).
- [47] N.M. Weinshenker, C.M. Shen & J.Y. Wong, Org. Synth. 56, 95 (1977).
- [48] K. Hermann, Dissertation Universität Zürich, 1976.
- [49] E.J. Corey & G. Schmidt, Tetrahedron Letters 1979, 399.
- [50] S. Escher, P. Loew & D. Arigoni, Chem. Commun. 1970, 823.
- [51] J.F. Harrod & A.J. Chalk, J. Amer. chem. Soc. 86, 1776 (1964).
- [52] P.A. Grieco, M. Nishizawa, N. Marinovic & W.J. Ehmann, J. Amer. chem. Soc. 98, 7102 (1976).
- [53] J. Andrieux, D.H.R. Barton & H. Patin, J. chem. Soc. Perkin I 1977, 359.
- [54] P.A. Grieco & N. Marinovic, Tetrahedron Letters 1978, 2545.
- [55] M.S. Kharasch, R.C. Seyler & F.R. Mago, J. Amer. chem. Soc. 60, 882 (1938).
- [56] P.X. Iten & C.H. Eugster, Helv. 61, 1134 (1978).
- [57] S. Pürro, A. Pryde, J. Zsindely & H. Schmid, Helv. 61, 266 (1978).
- [58] H. Hogeveen & T.B. Middelkoop, Tetrahedron Letters 1973, 3671; *idem*, *ibid.* 1973, 4325.
- [59] P. Golborn & F. Scheinmann, J. chem. Soc. Perkin I 1973, 2870.
- [60] J. Attenborrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.H. Evans, B.A. Hems, A.B.A. Jansen & T. Walker, J. chem. Soc. 1952, 1094.
- [61] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, Helv. 39, 249 (1956).

- [62] G. Englert, *Helv.* 58, 2367 (1975).
- [63] W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwieter in [2].
- [64] V. Sturzenegger, R. Buchecker & G. Wagnière, *Helv.* 63, 1074 (1980).
- [65] K. Noack & A.J. Thomson, *Helv.* 62, 1902 (1979).
- [66] G.P. Moss, J. Szabolcs, G. Tóth & B.C.L. Weedon, *Acta chim. Acad. Sci. Hung.* 87, 301 (1975).
- [67] K. Mislow, R.E. O'Brien & H. Schaefer, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 1940 (1962).
- [68] C. Martius & G. Schorre, *Liebigs Ann. Chem.* 570, 140 (1950).
- [69] R.E. Carter & L. Melander, *Advances in Phys. Org. Chemistry* 10, 1 (1973).
- [70] K. Mislow, R. Graeve, A.J. Gordon & G.H. Wahl, Jr., *J. Amer. chem. Soc.* 86, 1733 (1964).
- [71] R. Buchecker, Dissertation Universität Zürich, 1972.
- [72] G.P. Moss, *Pure appl. Chemistry* 47, 97 (1976).
- [73] B. Pullman, J. Langlet & H. Berthod, *J. Theoret. Biol.* 23, 492 (1969).
- [74] J. Langlet, B. Pullman & H. Berthod, *J. Mol. Structure* 6, 139 (1970).
- [75] B. Honig, B. Hudson, B.D. Sykes & M. Karplus, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68, 1289 (1971).
- [76] B. Koch, *Acta crystallogr. B* 28, 1151 (1972).
- [77] E. Charney, H. Ziffer & U. Weiss, *Tetrahedron* 21, 3121 (1965). E. Charney, *ibid.* 21, 3127 (1965).
- [78] C. Sterling, *Acta crystallogr.* 17, 1224 (1964).
- [79] W.G. Sly, *Acta crystallogr.* 17, 511 (1964).

- [80] J.C.J. Bart & C.H. McGillavry, *Acta crystallogr. B* 24, 1587 (1968).
- [81] E.W. Garbisch, Jr., *J. org. Chemistry* 27, 4243 (1962); *idem*, *ibid.* 27, 4249 (1962).
- [82] F. Johnson, *Chem. Rev.* 68, 375 (1968).
- [83] Y. Senda, S. Imaizumi, S. Ochiai & K. Fujita, *Tetrahedron* 30, 539 (1974).
- [84] Y. Senda & S. Imaizumi, *Tetrahedron* 30, 3813 (1974).
- [85] *Preparative Organic Photochemistry* (ed. A. Schönberg, G.O. Schenck & O.A. Neumüller), Springer Berlin, Heidelberg, New York 1968, S. 250 ff.
- [86] D.H.R. Barton & J.M. Beaton, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 199 (1962).
- [87] D.H.R. Barton, J.M. Beaton, L.E. Geller & M.M. Pechet, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4076 (1961).
- [88] A. Nickon, I.R. Mahajan & F.J. McGuire, *J. org. Chemistry* 26, 3617 (1961).
- [89] H.B. Henbest & R.A.L. Wilson, *J. chem. Soc.* 1957, 1958.
- [90] G. Ohloff & S. Mignat, *Liebigs Ann. Chem.* 652, 115 (1962).
- [91] J.M. Behan, R.A.W. Johnstone & M.J. Wright, *J. chem. Soc. Perkin I* 1975, 1216.
- [92] V. Calò, L. Lopez, A. Mincuzzi & G. Pesce, *Synthesis* 1976, 200.
- [93] H.O. House & T.H. Cronin, *J. org. Chemistry* 30, 1061 (1965).
- [94] W. Oppolzer, *Angew. Chemie* 89, 10 (1977).
- [95] E. Bertele & P. Schudel, *South African Pat.* 6804,047, *ref. Chem. Abstr.* 72, 79262e (1970).

- [96] C.E. Rehberg, M.B. Dixon & C.H. Fisher, J. Amer. chem. Soc. 67, 208 (1945).
- [97] W. Oppolzer, C. Fehr & J. Warneke, Helv. 60, 48 (1977).
- [98] J.D. White, B.G. Sheldon, B.A. Solheim & J. Clardy, Tetrahedron Letters 1978, 5189.
- [99] K. Grob, Helv. 48, 1362 (1965); idem, ibid., 51, 718 (1968).
- [100] Ch. Tschärner, Dissertation Universität Zürich 1960.
- [101] P. Naegeli, Patent der L. Givaudan & Cie S.A., Vernier-Genf, von 1975, DOS 25 14 815.
- [102] H. Oediger & K. Eiter, Chem. Ber. 97, 549 (1964).
- [103] E.J. Corey, N.W. Gilman & B.E. Ganem, J. Amer. chem. Soc. 90, 5616 (1968).
- [104] G.S. Skinner, J. Amer. chem. Soc. 46, 731 (1924).
- [105] F. Feigl, Spot Tests in Organic Analysis, Elsevier, Amsterdam 1966, S. 286.
- [106] G. Ohloff, J. Seibl & E.S. Kováts, Liebigs Ann. Chem. 675, 83 (1964).

CURRICULUM VITAE

Am 26. Juli 1952 wurde ich, Hans Peter Märki, Bürger von Schlieren (ZH) und Villigen (AG), als Sohn des Johann Märki und der Verena geb. Frey in Zürich geboren. Nach dem Besuch der Primarschule in Schlieren trat ich 1965 in das Realgymnasium Zürichberg ein. Nach zwei Jahren wechselte ich 1967 in das Literargymnasium Zürichberg über, das ich 1971 mit der Maturitätsprüfung (Typus A) abschloss. Im gleichen Herbst begann mein Chemiestudium an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich. Im Frühjahr 1976 erlangte ich das Diplom in Organischer Chemie. Seither arbeite ich an meiner Dissertation. Sowohl Diplomarbeit als auch Dissertation standen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.H. Eugster. Den experimentellen Teil meiner Doktorarbeit habe ich im Herbst 1979 abgeschlossen. Seit Oktober 1977 bekleide ich eine Assistentenstelle.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen, Praktika und Übungen bei folgenden Herren Professoren und Dozenten:

E. Batschelet, K. Bernauer, E. Brun, R. Buchecker, A. Dreiding, E. Dubler, C.H. Eugster, H. Fischer, R. Grauer, K. Grob, H. Heimgartner, W. Heinzelmann, M. Hesse, L. Hoesch, W. Kündig, H. Labhart, H. Laves, K. deLorenzo, W. Ludwig, M. Müller-Vonmoos, H.R. Oswald, W. Petter, W. v. Philipsborn, P. Rüedi, H. Schmid, A. Stahel, M. Textor, B. Thueler, M. Viscontini, G. Wagnière, F. Waldner, H. Werner, W.-D. Woggon.

